

618.922
JOC
d c



**DETEKSI VIRUS *RESPIRATORY SYNCYTIAL*
MENGUNAKAN
TEST PACK IMMEDIATE CARE DIAGNOSTIC
PADA INFEKSI SALURAN PERNAPASAN AKUT BAWAH
PADA ANAK DI RSUP DR. KARIADI**

ANINDITA SOETADJI

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis I

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2001**

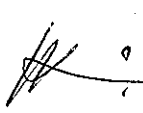
UPT-PUSTAK-UNDIP

**Penelitian ini dilakukan di Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Anak**

Disetujui untuk diajukan

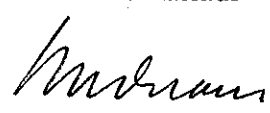
Semarang, Mei 2001

Ketua Bagian IKA FK UNDIP
SMF Kesehatan Anak
RSUP Dr. Kariadi


Dr. Kamilah Budhi R. SpAK
NIP. 130 354 868



Ketua Program Studi PPDS-I IKA
FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak
RSUP Dr. Kariadi


Dr. Hendriani Selina, SpA, MARS
NIP. 140 090 543

HALAMAN PENGESAHAN

1. JUDUL PENELITIAN : Deteksi RSV menggunakan *TestPack Immediate Care Diagnostic* pada infeksi saluran pernapasan akut bawah pada anak di RSUP Dr.Kariadi.
 2. RUANG LINGKUP : Ilmu Kesehatan Anak
 3. PELAKSANA PENELITIAN
 - A. Nama lengkap : dr.Anindita S
 - B. Jabatan : Peserta PPDS-I Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
 4. PEMBIMBING : dr. M. Sidhartani Zain, MSc, SpAK
 1. TEMPAT PENELITIAN : SMF Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi.
 6. SUMBER BIAYA : Sendiri
-

Semarang, Mei 2001

Menyetujui,

Pembimbing



dr. M. Sidhartani Zain, MSc, SpAK
NIP. 130 422 788

Peneliti



Anindita S., dr

KATA PENGANTAR

Sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, setiap peserta program diwajibkan melakukan penelitian.

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Besar yang telah melimpahkan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul Deteksi virus *respiratory syncytial* menggunakan *test pack immediate care diagnostic* pada infeksi saluran pernapasan akut bawah pada anak di RSUP dr. Kariadi.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah dengan deteksi antigen menggunakan *enzyme immunoassay test pack immediate care diagnostic* dapat diketahui adanya infeksi virus *respiratory syncytial* pada ISPA bawah di Bagian Anak RSUP Dr. Kariadi.

Dengan selesainya penelitian dan penulisan ini, kami sampaikan terima kasih kepada Dr. Magdalena Sidhartani, SpAK sebagai pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan saran sehingga penelitian dan penulisan tesis ini dapat diselesaikan dengan baik. Tidak lupa penulis sampaikan pula rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. Wahyu Rohadi yang telah memberikan banyak asupan untuk memperluas wawasan penulis khususnya dalam hal metodologi penelitian dan analisis statistik.

Demikian juga ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Prof. Dr. Muladi selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang periode 1994 – 1998 dan Prof. Ir. Eko Budihardjo sebagai Rektor Universitas Diponegoro Semarang periode 1998 sampai

sekarang yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Dr. Anggoro DB. Sachro SpAK, DTM & H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kepada Dr. Anityo Mochtar, SpPD, dr. Sulaiman SpA, MMKes, Dr. Gatot Suharto MMARS, selaku Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang , yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang kami ucapkan terima kasih.

Kepada Prof. Dr. I. Sudigbia P, SpAK; DR. Dr. Harsoyo Notoatmodjo, SpAK, DTM & H dan Dr. Kamilah Budhi Rahardjani, SpAK selaku Ketua Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Dokter Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I, kami ucapkan terima kasih. Terima kasih yang tak terhingga kami ucapkan kepada para guru besar dan seluruh staf pengajar di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan bekal ilmu dan bimbingan selama menjalani pendidikan.

Kepada seluruh sejawat residen, paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang, kami ucapkan terima kasih atas segala kerjasama yang baik, pengertian serta pergaulan secara kekeluargaan dan persahabatan yang erat. Demikian

juga kepada para orang tua responden yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

Akhirnya penulis sampaikan bakti, hormat dan doa serta terima kasih yang tak terhingga kepada Ibunda tercinta Dra. H. Sri Moerwati, Apt. dan Ayahanda Dr. Soetadji Notoatmodjo, MPH, SpA, serta Ayah mertua J. Ngadiso yang telah memberikan bantuan moril, materiil, semangat serta doa yang tak henti-hentinya sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada suamiku tercinta Dr. G. Sudargo, dan anakku Bimo Wicaksana yang telah dengan penuh pengertian, pengorbanan, kesabaran yang tak terhingga memberikan dorongan dan semangat serta doa, penulis mengucapkan permohonan maaf dan rasa terima kasih yang tak terhingga. Tidak pernah penulis lupakan adik-adikku tercinta Sidharta, Swasty dan Gautama, terima kasih atas segala dorongan semangat serta pengertiannya membantu menemani anak-anakku. Juga untuk Eni dan Atik, yang telah dengan setia membantu mengasuh kedua anakku selama masa pendidikan ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segala kritik dan saran yang membangun kami terima dengan senang hati, demi perbaikan di masa yang akan datang. Akhirnya semoga hasil penelitian ini dapat berguna di bidang pendidikan dan bermanfaat bagi masyarakat luas.

Semoga Tuhan selalu melimpahkan rahmat dan karunianya. Amin.

Semarang, Mei 2001

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|--|-----------|
| Halaman Judul | i |
| Lembar Pengesahan | ii |
| Kata Pengantar | iii |
| Daftar isi | vi |
| Daftar gambar dan tabel | vii |
| Abstrak | 1 |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| I.1. Latar belakang | 3 |
| I.2. Perumusan masalah | 4 |
| I.3. Tujuan Penelitian | 4 |
| I.4. Manfaat Penelitian | 5 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 21 |
| BAB III. KERANGKA TEORI | 22 |
| BAB IV. KERANGKA KONSEP PENELITIAN | 23 |
| BAB V. HIPOTESIS | 24 |
| BAB VI. METODOLOGI PENELITIAN | 24 |
| VI. 1. Jenis Penelitian | 24 |
| VI. 2. Rancangan Penelitian | 24 |
| VI.2. Waktu dan Tempat | 25 |
| VI.3. Populasi dan Sampel | 26 |
| VI.4. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional | 27 |
| VI.5. Cara Penelitian..... | 30 |
| VI.6. Analisis Data | 31 |
| VI.7. Etika Penelitian | 32 |
| BAB VII. HASIL PENELITIAN | 42 |
| BAB VIII. PEMBAHASAN | 48 |
| BAB IX. KESIMPULAN DAN SARAN | 50 |
| BAB X. DAFTAR PUSTAKA | |

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Gambar

| | |
|--|----|
| 1. Histogram berdasarkan usia dan diagnosis klinis | 32 |
| 2. Sebaran berdasarkan diagnosis dan temuan RSV | 33 |
| 3. Sebaran berdasarkan usia dan temuan RSV | 34 |

Tabel

| | |
|---|----|
| 1. Sebaran berdasarkan diagnosis klinis dan usia | 32 |
| 2. Sebaran berdasarkan diagnosis dan temuan RSV | 33 |
| 3. Sebaran berdasarkan usia dan temuan RSV | 34 |
| 4. Sebaran berdasarkan jenis kelamin dan temuan RSV | 35 |
| 5. Sebaran berdasarkan status gizi dan temuan RSV | 35 |
| 6. Sebaran berdasarkan pemakaian antibiotika sebelum rawat inap dan temuan RSV | 36 |
| 7. Sebaran berdasarkan berbagai faktor risiko dengan temuan RSV | 37 |
| 8. Uji-t temuan RSV terhadap berbagai faktor risiko | 37 |
| 9. Sebaran berdasarkan derajat sakit dan temuan RSV | 38 |
| 10. Sebaran berdasarkan temuan RSV dan lama sakit | 39 |
| 11. Sebaran berdasarkan RSV dan perokok di rumah | 39 |
| 12. Sebaran berdasarkan riwayat atopi dalam keluarga dan temuan RSV | 40 |
| 13. Sebaran berdasarkan musim dan temuan RSV | 41 |

**DETEKSI RSV MENGGUNAKAN *TEST PACK IMMEDIATE CARE*
DIAGNOSTIC PADA PENDERITA INFEKSI SALURAN PERNAPASAN BAWAH
AKUT PADA ANAK DI RSUP dr. KARIADI**

Anindita, M. Sidhartani

BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK FK UNDIP/SMF KESEHATAN ANAK RSUP dr. KARIADI

Abstrak

Latar belakang. Virus *Respiratory Syncytial* (RSV) merupakan salah satu penyebab terbanyak Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) bawah pada anak. Terjadinya infeksi serta beratnya penyakit dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Saat ini infeksi RSV dapat dideteksi dengan cara yang cepat dan praktis menggunakan *test pack immediate care diagnostic*.

Tujuan penelitian. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah RSV merupakan salah satu penyebab ISPA bawah anak yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak (IKA) RSUP dr. Kariadi dan mencari kemungkinan faktor risiko penyakit tersebut.

Metode penelitian. Penelitian ini dilaksanakan secara belah lintang. Subyek penelitian adalah penderita ISPA bawah anak yang dirawat di Bagian IKA RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu berusia 2 bulan – 5 tahun, tanpa penyulit yang berat dan orang tuanya setuju untuk ikut dalam penelitian ini. Pengambilan sampel dengan cara kubah nasofaring dan dilakukan deteksi antigen menggunakan *test pack immediate care diagnostic* secara immunoassay. Faktor risiko dicari dengan menggunakan kuesioner meliputi kepadatan penghuni rumah, adanya perokok di rumah, pengaruh musim dan riwayat atopi dalam keluarga. Data dianalisis menggunakan uji χ^2 dan uji mutlak Fischer, data numerik diuji dengan uji-t. Risiko relatif dinyatakan dengan rasio odd.

Hasil penelitian. Diteliti 42 anak penderita ISPA bawah yang dirawat di Bagian IKA RSUP dr. Kariadi dengan berbagai diagnosis yaitu : bronkopneumonia 66,7 %, bronkiolitis 26,2 %, bronkitis 4,8 %, croup 2,4 %. Terdapat 16,7 % penderita dengan RSV (+). Dari berbagai faktor risiko, riwayat atopi dan kepadatan penghuni rumah merupakan faktor risiko yang bermakna terhadap terjadinya infeksi RSV.

Kesimpulan. RSV merupakan 16,7 % penyebab ISPA bawah pada anak yang dirawat di Bagian IKA RSUP dr. Kariadi. Riwayat atopi dalam keluarga dan kepadatan penghuni rumah merupakan faktor risiko yang terbukti bermakna dalam infeksi RSV.

Kata kunci : virus *respiratory syncytial*, ISPA bawah.

**RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS DETECTION
WITH TEST PACK IMMEDIATE CARE DIAGNOSTICS
IN ACUTE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN PEDIATRICS IN
dr. KARIADI GENERAL HOSPITAL**

Anindita, M. Sidhartani

DEPARTMENT OF CHILD HEALTH MEDICAL FACULTY DIPONEGORO UNIVERSITY /
Dr. KARIADI GENERAL HOSPITAL SEMARANG

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) infection was found to be the predominant viral cause of acute lower respiratory tract infections (ALRI) in children. The incidence and severity of illness could be influenced by several risk factors. Recently RSV infections can be detected faster by a practical test pack immediate care diagnostic.

The objective of this study is to define that lower respiratory tract infections caused by RSV is the most common etiology in the Pediatric ward of Kariadi General Hospital and also to define several risk factors.

Design of this study is cross sectional. The subjects are the inpatients in the Pediatric ward Kariadi General Hospital who fulfill the inclusion criteria : the age between 2 months – 5 years, no complications, the parents agreed to join the study. The nasopharyngeal secretion was taken by nasopharyngeal wash and RSV were investigated with test pack immediate care diagnostics as an antigen test. The parents were interviewed for risk factors with questionnaires, including amount of persons in the house, cigarette smokers, seasonal patterns and history of atopy in the family. Data analysis were done using χ^2 and Fischer's exact test. Numeric data were analyzed by t-test. Relative risk were defined as Odds Ratio.

Results : 42 children suffered from acute lower respiratory tract infections were included in this study. The diagnosis were bronkopneumonia 66.7 %, bronkiolitis 26.2 %, bronkitis 4.8 %, croup 2.4 %. RSV positive was proofed in 16.7 % patients. History of atopy in the family and the ratio between amount of persons in the house per square-meter found to be the significant risk factors.

Conclusion : RSV was found to be the cause of ALRI in 16,7 % patients in the Pediatric ward Kariadi General Hospital. The history of atopy in the family and amount of persons in the house per square-meter are the significant risk factors for RSV infections in childhood.

Keywords : respiratory syncytial virus (RSV), ALRI.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) adalah infeksi akut yang dapat terjadi di setiap tempat di sepanjang saluran napas dan adneksanya. Secara anatomik ISPA dikelompokkan menjadi ISPA atas – misalnya batuk, pilek, faringitis, tonsilitis dan ISPA bawah – seperti bronkitis, bronkiolitis, pneumonia¹.

Pneumonia dan bronkiolitis merupakan bagian dari ISPA bawah yang banyak menimbulkan kematian. Pada SKRT 1992 kematian karena ISPA pada kelompok bayi lebih tinggi (36%) sedang kelompok usia 1-4 tahun 18,2%². Perkiraan angka insidens pneumonia pada balita di Indonesia adalah 10% sampai 20% per tahun dan perkiraan angka kematian pneumonia pada balita pada akhir pelita V (1993) adalah 6 per 1000 balita. Survey morbiditas dan mortalitas pneumonia yang dilakukan oleh Sub direktorat ISPA pada tahun 1993 pada balita di 12 propinsi didapatkan angka kematian yang berkisar antara 0 sampai 17,2 per 1000 balita dengan rata-rata 2.9 per 1000 balita³. Data di Jawa Tengah tahun 1997 menunjukkan bahwa ISPA merupakan penyebab utama kunjungan rawat jalan balita di Puskesmas dan pneumonia balita termasuk satu dari 10 besar kunjungan di Puskesmas⁴.

Virus *Respiratory Syncytial* (RSV) merupakan penyebab utama pneumonia dan bronkiolitis pada bayi dan anak kecil⁵. RSV merupakan penyebab bronkiolitis pada 50-90% kasus, 50% pneumonia pada bayi dan 10-30% pada bronkitis. Angka tersebut merupakan kejadian di negara bermusim dingin^{6,7}.

Terjadinya infeksi RSV sangat dipengaruhi oleh musim, dimana angka kejadiannya akan meningkat pada musim dingin, yaitu bervariasi antara bulan Desember sampai Maret ^{8,9}. Usia yang sangat muda (< 1 tahun) dan prematuritas merupakan salah satu faktor yang menentukan beratnya manifestasi klinis¹⁰.

Penularan virus adalah melalui *droplets* ⁸. Kepadatan diduga akan sangat berpengaruh terhadap penularan virus ini. Dalam suatu penelitian yang dilakukan di Gambia oleh Adegbola tahun 1994 pada anak-anak dengan gizi baik dan anak malnutrisi, ditemukan bahwa infeksi RSV terjadi pada 13% penderita ISPA dengan gizi baik, dan hanya 6 % pada yang malnutrisi. Penelitian lain di Nigeria oleh Nwankwo tahun 1994, RSV ditemukan pada 16 % penderita ISPA yang malnutrisi dan 55 % pada yang gizi baik ¹⁰.

Penelitian tentang RSV di negara yang sedang berkembang masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan karena sulitnya melakukan deteksi RSV sebagai penyebab ISPA. Kendala utama adalah masalah teknik dan biaya. Sangat sedikit pusat kesehatan yang mempunyai fasilitas teknologi untuk mengisolasi virus ¹¹. Baku emas untuk mendeteksi RSV adalah dengan melakukan biakan virus, namun sifat virus yang sangat labil membuat sensitivitasnya rendah. Sebagai metode tunggal imunofluoresensi atau deteksi antigen dengan ELISA adalah yang paling sensitif¹⁰. Biakan RSV belum dapat dilakukan di Indonesia, demikian pula imunofluoresensi dan ELISA disamping itu biaya untuk pemeriksaan tersebut sangat tinggi.

Saat ini telah dapat dilakukan tes pemeriksaan RSV dengan mudah, cepat dan praktis, yaitu dengan menggunakan *enzyme immunoassay for the rapid detection*

of RSV. Spesimen yang diperiksa adalah aspirat atau kumbahan atau usapan nasofaring. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan untuk deteksi antigen. Dari berbagai penelitian, pemeriksaan tunggal deteksi antigen merupakan salah satu cara yang paling sensitif.

Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan dan bagian dari penelitian multisenter yang diselenggarakan di Indonesia dengan Sub Bagian Pulmonologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin sebagai pusat penyelenggara penelitian. Selanjutnya diharapkan dapat diikuti dengan penelitian lain yang lebih luas dan mendalam. Adapun *Test Pack* sebagai alat diagnostik yang akan digunakan dalam penelitian ini merupakan bantuan dari WHO.

Di Bagian Ilmu Kesehatan Anak/SMF Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi selama kurun waktu satu tahun (Juni 1998 sampai dengan Mei 1999), ISPA bawah merupakan 4,4 % dari seluruh penderita yang dirawat. Jumlah penderita ISPA bawah yang dirawat meningkat mulai bulan Juli sampai Desember meliputi 61 % penderita, dan kemudian kembali menurun pada bulan Januari.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

- A. Apakah dengan deteksi antigen RSV secara enzim immunoassay cara cepat, RSV merupakan penyebab terbanyak penderita ISPA bawah yang dirawat di bangsal Bagian Anak RSDK.
- B. Adakah faktor-faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya infeksi RSV.
- C. Apakah infeksi RSV mempengaruhi lama dan beratnya ISPA bawah.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum :

Mengetahui apakah dengan deteksi antigen menggunakan *enzyme immunoassay test pack immediate care diagnostic* dapat diketahui adanya infeksi RSV pada ISPA bawah di Bagian Anak RSUP Dr.Kariadi.

Tujuan Khusus :

- A. Mengetahui apakah infeksi RSV merupakan penyebab terbanyak pada penderita ISPA bawah yang dirawat di Bagian Anak RSUP dr. Kariadi Semarang.
- B. Mendeskripsikan faktor risiko infeksi RSV pada ISPA bawah yang dirawat.
- C. Menentukan apakah infeksi RSV mempengaruhi lama dan beratnya ISPA bawah yang dirawat.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

A. Pendidikan (Ilmu Pengetahuan)

Menambah wawasan tentang ISPA bawah pada anak khususnya yang disebabkan oleh RSV, terutama tentang pentingnya penegakan diagnosis secara cepat.

B. Penelitian

Memberikan masukan bagi pengembangan penelitian tentang penyebab ISPA bawah di Indonesia. Memberikan data awal untuk penelitian selanjutnya tentang RSV di RSUP Dr.Kariadi.

C. Pelayanan kesehatan

Memacu upaya penegakan diagnosis infeksi RSV pada bayi dan anak, yang saat ini telah dapat dilaksanakan dengan cepat dan praktis. Mengingat kembali pentingnya upaya pencegahan dengan mengetahui faktor risiko penyakit tersebut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. BATASAN

Infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) adalah infeksi akut yang dapat terjadi di setiap tempat di sepanjang saluran pernapasan dan adneksanya (telinga tengah, rongga pleura dan sinus paranasalis). Secara anatomik ISPA dikelompokkan menjadi ISPA atas dan ISPA bawah^{9,12}. Yang akan dibicarakan dalam penelitian ini adalah ISPA bawah pada bayi dan anak.

II.2. SIFAT VIRUS *RESPIRATORY SYNCYTIAL*

Virus *Respiratory Syncytial* (RSV) adalah sejenis virus yang merupakan sub famili *pneumovirus*, famili *Paramyxoviridae*, termasuk dalam ordo *Mononegavirales* yang, merupakan virus RNA. Virus ini merupakan penyebab terpenting ISPA bawah pada bayi dan anak. Ada 2 sub tipe RSV yang dikenal yaitu tipe A dan B^{9,12}.

RSV tersusun atas RNA rantai tunggal, terdiri atas 10 macam mRNA. Masing-masing terdiri dari 10 jenis protein virus. Delapan daripadanya merupakan protein struktural dan dua nonstruktural. Tujuh protein terbesar yang menyusun protein struktural tersebut adalah protein L, G, F, N, P, M dan SH. Protein nonstruktural adalah protein NS₁ dan NS₂. Tiga dari protein struktural merupakan protein permukaan transmembran yaitu protein F glikosilat (*fusion*), protein G (*attachment*) dan protein SH⁹.

Agen infeksius utama yang terdapat pada RSV adalah ⁹:

- Virion, yaitu suatu nukleokapsul yang terdapat didalam “amplop” lipid, bersifat labil terhadap sinar ultraviolet
- Glikoprotein F (*fusion*) , yang dapat menghambat pembentukan sinsitium pada biakan jaringan
- Protein G (*attachment*), adalah suatu glikoprotein, dapat dikenali melalui terbentuknya antibodi spesifik terhadapnya.

Protein F dan G merupakan antigen permukaan utama virus yang bersifat labil terhadap perubahan suhu dan paparan sinar ultraviolet. Pada suhu 55° C virus akan segera mati, pada suhu 37° C dapat bertahan hingga 24 jam dan pada suhu 4° dapat bertahan dalam waktu 1 minggu ^{9,10}.

II.3. EPIDEMIOLOGI

RSV diketahui sebagai penyebab utama ISPA bawah di negara maju dengan 4 musim. 50% pneumonia disebabkan oleh RSV dan 50-90% pada bronkiolitis. Sementara itu 10-30% bronkitis anak berhubungan dengan infeksi RSV dan 10% pada croup ⁸. Sumber lain menyebutkan bahwa dari berbagai penelitian diketahui bahwa RSV merupakan penyebab pada 27-96% (rerata 65%) kasus ISPA bawah yang dirawat di rumah sakit ¹³.

Di negara tropik dan negara-negara sedang berkembang dengan iklim sedang, hanya sedikit yang diketahui tentang epidemiologi infeksi RSV . Penelitian

oleh Forgie dkk tahun 1992, RSV merupakan penyebab 11 –36 % kasus ISPA bawah. Penelitian lain berhasil mengisolasi RSV pada 23-24% kasus ISPA⁹.

Insiden tertinggi infeksi RSV adalah pada usia 2-5 bulan ^{8,9}. Di negara sedang berkembang insiden tertinggi adalah di bawah 6 bulan ^{9,13}.

Meningkatnya kejadian ISPA bawah karena RSV dipengaruhi oleh musim. Di negara industri bermusim dingin, puncak terbanyak kejadian ISPA karena RSV adalah pada musim dingin, yaitu berkisar antara bulan Desember – Maret ^{6,12,13,14,15,16}. Di Arab puncak kejadian infeksi RSV juga terjadi pada musim dingin yaitu antara bulan Januari dan Pebruari ⁸. Di Gambia Afrika kejadian infeksi RSV terbanyak adalah berkisar antara bulan Agustus – Oktober ¹³. Di negara tropik yaitu Hongkong, epidemi terjadi pada musim penghujan ⁸. Di Indonesia angka kejadian RSV belum diketahui dengan pasti.

Faktor risiko lain yang dapat meningkatkan terjadinya ISPA bawah karena RSV adalah : riwayat *wheezing*, bayi berat lahir rendah, perokok pasif, jenis kelamin laki-laki, kelahiran seksio sesaria, berbagi tempat tidur, tidak mendapatkan ASI, hambatan pertumbuhan, memelihara binatang peliharaan ¹⁷.

Data penderita ISPA bawah yang dirawat di Bangsal Ilmu Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi selama satu tahun pada periode Juni 1998 sampai dengan Juni 1999 menunjukkan dari 100 penderita : 75% bronkopneumonia, 22 % bronkiolitis dan 3% bronkitis. Jumlah penderita tampak meningkat mulai bulan Juli sampai Desember dan kemudian berkurang kembali mulai bulan Januari. Bila dibagi menurut usia, didapatkan bawa usia terbanyak penderita ISPA bawah yang dirawat

adalah usia dua bulan sampai satu tahun 48 %, kemudian usia satu tahun sampai kurang dari dua tahun 33 % dan dua sampai lima tahun hanya 19 %.

Penularan RSV adalah melalui *droplets*, kontak dengan barang atau benda yang telah terkontaminasi, misalnya pakaian, perabot atau tubuh. Paparan pertama kali RSV dalam keluarga biasanya melalui anak dalam usia sekolah ⁸.

Selain didapat dari lingkungan (*community acquired*), RSV juga merupakan penyebab infeksi nosokomial yang memberikan dampak sangat buruk terutama pada bayi prematur, bayi dengan penyakit jantung bawaan atau displasia bronkopulmoner serta pada bayi atau anak yang mengalami imunodefisiensi ^{6,18}. Rata-rata infeksi nosokomial pada bayi dan anak dilaporkan mencapai 26 % - 47 % pada bayi dan 20 % - 40 % pada anak. Infeksi nosokomial ini menyebabkan kematian pada empat dari 23 (17.4 %) neonatus dan 37 % pada anak yang menderita penyakit jantung bawaan ⁹. Lama rawat infeksi RSV yang didapat dari komunitas (*community acquired*) rata 5 hari, sementara pada nosokomial perawatan akan lebih lama dengan rata-rata 10 hari ¹⁸.

Penularan infeksi RSV di rumah sakit dapat melalui petugas kesehatan, dimana terjadi infeksi silang dari satu penderita ke penderita lain melalui tangan petugas. Penularan juga berhubungan erat dengan lamanya masa perawatan dan jumlah pasien dalam satu ruang perawatan. Penularan dapat dikurangi dengan cara :
a) membatasi pengunjung b) surveilans secara aktif kepada pasien lama dan baru c) cuci tangan d) memakai sarung tangan e) memakai masker ^{9,18,19}.

II.4. PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS

Masa inkubasi antara 2-8 hari, paling sering adalah 4-6 hari. Inokulasi terjadi melalui saluran pernapasan atas dan infeksi terjadi pada epitel saluran pernapasan. Penyebaran infeksi dari saluran pernapasan atas terjadi secara pemindahan virus dari sel ke sel. Pada awal penyakit, replikasi virus terjadi di nasofaring, dapat mencapai titer 10^4 sampai 10^6 TCID₅₀ permililiter sekresi nasal pada bayi kecil. Jumlah tersebut akan berkurang selama masa perawatan di rumah sakit, namun pada beberapa kasus akan menetap. Dalam salah satu penelitian dapat dibuktikan adanya korelasi antara besarnya jumlah dan lamanya virus bertahan hidup dengan beratnya penyakit, namun ini tidak berhubungan dengan usia. Bagaimana mekanisme penyebaran virus dari saluran pernapasan atas tersebut tidak diketahui dengan pasti, namun diduga terjadi melalui penyebaran dari sel ke sel pada epitel saluran pernapasan atau lewat sekret yang teraspirasi. Tidak dapat dibuktikan adanya viremia selama episode penyakit namun dapat ditemukan adanya antigen RSV dalam leukosit mononuklear dan sel makrofag in vitro^{9,10}.

Gejala pada saluran pernapasan bawah mulai nampak pada hari kesatu sampai tiga setelah terjadi rinore dan diduga ini menunjukkan saat terjadinya penyebaran virus ke bronkus dan bronkiolus. Titer RSV pada saluran pernapas bawah tidak diketahui. Penelitian otopsi pada kasus yang fatal menunjukkan bahwa pada penderita yang meninggal karena pneumonia, virus RSV ditemukan dalam jumlah yang berlebih-lebihan sementara hanya sedikit virus yang ditemukan pada bronkiolitis. Pada penelitian yang sama antigen di saluran pernapasan hanya ditemukan pada bagian epitel saja, tidak pada lapisan yang lebih dalam⁹.

Virus akan menghilang seiring dengan terbentuknya antibodi sekretori yang terjadi bersamaan dengan perbaikan klinis. Imunitas seluler yang intak berperan penting dalam terminasi penyakit. Pada penderita imunokompromais akan terjadi infeksi yang persisten (misalnya pada penderita dengan kelainan kongenital yang berat, AIDS atau dalam terapi dengan obat-obatan imunosupresif)^{9,16}.

Gambaran patologi pada penderita bronkiolitis karena RSV adalah^{9,10}:

- a. Infiltrasi mononuklear pada peribronkial
- b. Nekrosis epitel saluran pernapasan kecil
- c. Sumbatan lumen
- d. Hiperinflasi dan atelektasis

Infeksi secara dominan ditemukan pada bronkiolus. Perubahan patologik tersebut mempengaruhi mekanisme pernapasan bayi sehingga mengakibatkan peningkatan volume paru dan tahanan saat ekspirasi. Regenerasi epitel bronkiolar terjadi dalam 3-4 hari, tetapi sel-sel bersilia baru ada setelah 2 minggu. Pada pneumonia karena RSV gambaran karakteristik yang tampak adalah adanya infiltrasi sel-sel mononuklear di interstitial. Parenkim paru mengalami edema dengan terdapatnya daerah-daerah nekrosis, konsolidasi dan kolaps⁹. Dargaville dkk menemukan adanya abnormalitas surfaktan pada bayi yang menderita bronkiolitis berat²⁰.

II.5. IMUNOPATOGENESIS

Pertahanan tubuh terhadap virus RSV serta masa pemulihannya sangat tergantung pada sistem imun tubuh terutama antibodi sekretori, antibodi serum dan *major histocompatibility complex (MHC) class I – restricted cytotoxic lymphocytes (CTL)* dan pada neonatus adalah serum antibodi yang didapat dari ibu. Pada penderita dengan gangguan imunitas, misalnya pada infeksi HIV, penyakit defisiensi imun kongenital maupun iatrogenik, tubuh tidak mampu menghentikan proses infeksi sehingga penyakit berlangsung lama. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa baik limfosit sitotoksik maupun antibodi sekretori keduanya bersama-sama berperan dalam penyembuhan penyakit, ditunjukkan dengan tingginya titer selama masa infeksi dan penyembuhannya. Selain antibodi sekretori juga ditemukan adanya antibodi *serum-neutralizing*, namun peran antibodi sekretori lebih menonjol. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa proses pembasmian RSV dalam paru berhubungan dengan munculnya limfosit sitotoksik yang spesifik terhadap virus tersebut. Penelitian lain pada tikus dewasa menunjukkan adanya peran $CD8^+$ dan $CD4^+$ ^{9,10,21}.

Antibodi serum

Serum IgM spesifik akan mulai terbentuk beberapa hari setelah infeksi primer dan bertahan hanya dalam waktu singkat. Imunoglobulin serum akan meningkat pada minggu kedua dengan puncaknya pada minggu keempat dan kemudian kadarnya akan turun perlahan-lahan setelah 1 – 2 bulan. Pada neonatus, IgA yang terbentuk hanya sedikit, dan seringkali tidak terdeteksi. Dengan terjadinya

reinfeksi, respons antibodi serum ketiga kelompok tersebut akan meningkat dan pada infeksi ulangan yang ketiga titer antibodi yang terbentuk akan sama dengan dewasa⁹.

Respons humoral lokal

RSV menyebar dari sel ke sel, sehingga peran humoral lokal dan respons imun yang diperantarai oleh sel sangat penting. Pada tikus diketahui bahwa IgA lokal terbukti lebih efektif dalam menghentikan replikasi virus di saluran pernapasan atas daripada IgG. Tetapi IgA hanya bertahan dalam waktu yang singkat yaitu kurang dari delapan bulan, sementara IgG akan bertahan lebih lama di saluran pernapasan bawah. IgA spesifik ini dapat dideteksi pada sekresi nasal bayi sebagai respons terhadap infeksi⁹.

Selain IgA spesifik, dalam sekresi nasal juga ditemukan IgG, IgM dan IgE. Pada infeksi primer, IgA spesifik, IgG, dan IgM akan muncul dalam sekresi nasal pada hari ketiga. Kadar IgM dan IgG akan meningkat dan mencapai puncaknya pada minggu kedua. Ketiga antibodi ini perlahan-lahan akan menghilang dalam waktu satu sampai tiga bulan⁹.

Titer IgE dan histamin yang tinggi dan menetap dalam waktu lama akan bersifat patogenik, dan berhubungan dengan terjadinya *wheezing*, serta penyakit yang lebih berat akibat hiper-reaktivitas saluran pernapasan. Hal tersebut terjadi karena IgE spesifik akan memicu kaskade inflamasi. Secara invitro maupun dari bukti klinis diketahui bahwa produksi antibodi spesifik akan mengakibatkan dilepaskannya leukotrien bronkoaktif, termasuk LTC₄ dan protein kationik eosinofil. Mediator ini ditemukan meningkat terutama pada bronkiolitis⁹.

Imunitas seluler

Yang berperan dalam imunitas seluler adalah $CD8^+$, $CD4^+$ dan limfosit T sitotoksik (CTL). Limfosit T sitotoksik spesifik ditemukan meningkat pada hari kesepuluh⁹.

Respons imun terbukti berperan dalam berat ringannya ISPA bawah karena RSV pada bayi, sebagai berikut^{9,13,20}:

- a. Manifestasi penyakit yang terberat terjadi pada periode dimana bayi mendapat antibodi spesifik dari ibu.
- b. Masa tersebut secara imunologik belum matang.
- c. Semakin muda anak/bayi infeksi akan lebih lama dan berat

Dari berbagai hasil penelitian diketahui faktor-faktor yang dapat menerangkan berat ringannya penyakit adalah^{9,21,22}:

- a. Reaksi kompleks imun (reaksi tipe III)
- b. Reaksi imun yang diperantarai oleh sel (reaksi tipe IV)
- c. Respon imun yang diperantarai oleh IgE
- d. Perkembangan sistem imun yang belum sempurna
- e. Virulensi virus dan usia saat pertama kali terserang sakit

II.6. GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis penderita infeksi RSV dapat sangat bervariasi mulai dari yang ringan menyerupai gambaran *common cold* sampai yang berat berupa bronkiolitis dan pneumonia berat yang dapat disertai gagal nafas. Hampir semua penderita memiliki gejala batuk (97 – 100 % pada bayi yang dirawat inap dan 83 –

100 % pada penderita rawat jalan), kemudian disusul oleh demam yaitu 45 – 65 % pada penderita yang dirawat inap dan 74 – 100 % pada penderita rawat jalan. Gejala rinitis (pilek) dapat dijumpai (56 – 82 % penderita rawat inap dan 45 – 73 penderita rawat jalan). Dispnea ditemukan pada 50 – 78 % kasus rawat inap dan 70 – 90 % penderita rawat jalan, sedangkan retraksi ditemukan 36 – 68 % penderita rawat inap dan hampir semua penderita rawat jalan (40 – 100 %). *Wheezing* tidak selalu ditemukan (45 – 76 % penderita rawat inap dan hanya 17 – 34 % penderita rawat jalan). Ronki ditemukan pada 59 – 78 % penderita rawat inap dan 15 – 90 penderita rawat jalan. Otitis media ditemukan pada 31 % penderita rawat inap dan 10 – 34 % penderita rawat jalan. Konjungtivitis terjadi pada 9 % penderita rawat inap dan 10 – 30 % penderita rawat jalan. Muntah merupakan salah satu gejala yang cukup sering ditemukan (42 – 54 % penderita rawat inap)¹³.

Pada bayi atau anak normal yang terinfeksi RSV, gejala dapat terjadi ringan saja sebagai infeksi saluran pernapasan akut atas. Namun pada bayi muda sering ditemukan manifestasi klinis yang berat dan fatal. Hal tersebut berhubungan erat dengan kemampuan respon imun penderita ²³. Pada bayi atau anak dengan latar belakang penyakit atau kelainan kongenital misalnya penyakit jantung bawaan atau sindroma Down, penyakit dapat berkembang dengan progresif dalam waktu singkat. Pada keadaan tersebut gagal nafas dapat terjadi pada hari kedua atau ketiga sakit. Mortalitas RSV yang terjadi pada penyakit jantung bawaan sianotik cukup tinggi yaitu 37 %, 44 % diantaranya disertai dengan hipertensi pulmonal. Pada penyakit kistik fibrosis infeksi RSV akan memperlama morbiditas ISPA. Pada bayi kurang bulan atau kadang-kadang juga pada bayi cukup bulan yang berusia kurang dari 6

minggu, dapat terjadi serangan apnu (*apneic spells*) sebagai salah satu manifestasi klinis infeksi RSV ^{9,24}. Perbedaan sub tipe RSV (tipe A dan B) tidak mempengaruhi derajat berat penyakit ²⁵.

RSV juga ditemukan pada otopsi paru beberapa anak yang mati mendadak. Peran RSV pada sindroma bayi mati mendadak (*sudent infant death syndrome /SIDS*) belum jelas ⁹.

Foto x-dada seringkali menunjukkan hasil yang normal. Dapat dijumpai gambaran udara yang terperangkap (hiperekspansi) disertai dengan penebalan peribronkial atau pneumonia interstitialis. Dapat juga dijumpai gambaran konsolidasi segmental atau lobar pada lobus kanan atas. Jarang dijumpai efusi pleura. Infeksi ini sering disertai secara simultan oleh infeksi bakteri ⁹.

ISPA bawah yang berat paling sering dijumpai pada bayi kurang dari sembilan bulan. Bronkiolitis sering terjadi pada anak yang menderita ISPA disertai *wheezing* yang rekuren dan sering didiagnosis sebagai asma. Infeksi RSV sering terjadi berulang, namun biasanya lebih ringan dari infeksi sebelumnya, yang kemungkinan sebagai akibat dari bertambahnya usia sehingga respons imun akan menjadi lebih baik ⁹. Riwayat asma dan atopi dalam keluarga berhubungan dengan terjadinya infeksi berulang dengan gambaran *wheezing* dan cenderung kan menjadi infeksi paru kronik ²⁶.

Prognosis jangka panjang setelah menderita ISPA bawah akibat RSV pada saat ini masih terus diteliti. Kebanyakan penelitian fungsi paru, baik yang dilakukan segera setelah terinfeksi ataupun setelah beberapa tahun berselang, menunjukkan adanya abnormalitas ²⁶.

II.7. DIAGNOSIS

A. Diagnosis banding

Diagnosis banding meliputi berbagai penyebab ISPA atas maupun bawah yang dapat terjadi pada bayi atau anak kecil terutama usia kurang dari enam bulan, meliputi virus parainfluenza, parainfluenza tipe-3, adenovirus, virus influenza, rhinovirus dan enterovirus²⁷. Infeksi oleh *Chlamydia trachomatis* juga harus dipikirkan sebagai salah satu diagnosis banding. *C. trachomatis* menyebabkan pneumonia interstitialis dengan gejala klinis yang muncul berupa batuk dan dapat disertai *wheezing*, namun biasanya tidak disertai demam. Infeksi oleh *Pneumocystis carinii* dapat terjadi pada anak dengan imunodefisiensi. Pneumonia bakteri memberikan gambaran klinis yang sangat mirip, namun biasanya tidak disertai dengan *wheezing*, dan memberikan gejala sistemik yang lebih berat^{9,13}.

Pada neonatus, letargi dan apneu dapat terjadi menyerupai infeksi bakteri atau kelainan metabolisme. Pada bayi yang lebih tua harus dipikirkan kemungkinan terjadi aspirasi benda asing atau inhalasi alergen lingkungan^{9,21}.

Diagnosis kerja infeksi RSV dapat dibuat berdasarkan gejala klinis yang muncul sesuai dengan yang ditemukan dalam kelompok usia tertentu dan sesuai dengan gambaran epidemiologi. Perlu ditanyakan apakah ada anggota keluarga atau orang di sekitar tempat tinggal yang sakit ISPA sebagai penular.

B. Pemeriksaan penunjang

Diagnosis infeksi RSV ditegakkan berdasarkan pemeriksaan laboratorium. Ditandai dengan adanya peningkatan antibodi serum, *complement-fixing* (CF); *neutralizing* atau ELISA. Biakan virus sering memberikan hasil yang tidak memuaskan karena sifat virus yang labil mudah mati akibat pengaruh suhu dan perubahan pH sering memberikan hasil negatif pada biakan, sehingga sensitivitas pemeriksaan biakan virus tersebut rendah. Pemeriksaan antigen virus dapat dilakukan dengan pemeriksaan *enzyme-linked immunoassay* (EIA) dan *immunofluorescence* (IFA). Sebagai alat pemeriksaan tunggal, kedua cara ini paling sensitif^{8,9}.

Spesimen pemeriksaan yang terbaik adalah sekresi nasofaringeal yang diambil dengan cara kubah nasofaring atau aspirasi. Sekresi dari saluran pernapasan bawah tidak perlu dilakukan secara rutin⁹.

Yang akan dipergunakan dalam penelitian ini adalah deteksi antigen secara *enzyme immunoassay* dengan menggunakan *test pack* RSV buatan Abbott. Spesimen adalah sekret nasofaringeal yang diambil dengan cara kubah nasofaringeal (*nasopharyngeal wash*). Cara ini praktis oleh karena dapat dikerjakan oleh perawat dan petugas laboratorium yang telah dilatih sebelumnya. Hasil pemeriksaan segera dapat diketahui dalam waktu 20 menit.

II.8. PENGELOLAAN

Pengelolaan ISPA bawah yang disebabkan oleh RSV bersifat suportif. Hasil akhir pengelolaan tergantung pada kualitas pengelolaan suportif ini. Pada umumnya penderita akan mengalami hipoksia, sehingga diperlukan oksigenasi. Pada

kasus yang berat perlu dilakukan pemeriksaan analisis gas darah untuk memantau adanya hiperkarbia. Adanya hiperkarbia yang progresif, hipoksemia yang tidak responsif terhadap pemberian oksigen dan apneu rekuren merupakan indikasi untuk intervensi jalan nafas dan pemakaian ventilator mekanik⁹.

Medikamentosa yang sering digunakan adalah bronkodilator, kortikosteroid dan antibiotika. Namun penggunaan ketiga jenis obat tersebut masih kontroversial^{28,29,30,31,32,33}. Pada kasus yang berat kadang-kadang diperlukan pemberian inotropik untuk memperbaiki kerja jantung^{34,35,36}. Imunoglobulin sebagai imunoterapi pasif merupakan salah satu alternatif terapi terutama pada kasus berat. Sejauh mana manfaatnya sampai saat ini masih terus diteliti³⁷. Vos dkk tahun 1996 melaporkan pemberian surfaktan intratekal pada bayi yang mengalami gagal nafas akibat infeksi RSV. Dengan terapi tersebut dapat meningkatkan *compliance* paru dan mengurangi jumlah O₂ yang diperlukan untuk mencapai saturasi oksigen yang diinginkan³⁸.

Terapi spesifik adalah ribavirin. Obat ini merupakan nukleosida sintetik yang diberikan sebagai aerosol partikel kecil untuk 12 sampai 22 jam perhari selama 1 - 3 hari. Indikasi menghentikan terapi adalah adanya perbaikan klinis. Penggunaan ribavirin ini dapat memperingan sakit dan memperbaiki saturasi oksigen arterial. Pada bayi yang memerlukan ventilator mekanik, pemberian ribavirin dapat mengurangi lama pemakaian ventilator, lama dan jumlah oksigenasi serta lama perawatan di rumah sakit. Pada pemantauan longitudinal, penderita yang diterapi ribavirin cenderung tidak mengalami infeksi RSV berulang^{38,39,40}.

Pemberian ribavirin berhubungan dengan turunnya kadar IgE spesifik terhadap RSV, antibodi IgA dan leukotrien yang merupakan mediator inflamasi. Telah disebutkan sebelumnya adanya IgE spesifik dan leukotrien memperburuk penyakit, menimbulkan hipoksia dan *wheezing*⁹.

Vitamin A dapat diberikan sebagai terapi tambahan. Vitamin A akan memperbaiki integritas mukosa saluran pernapasan⁴¹.

Imunoglobulin yang berisi antibodi spesifik terhadap RSV dapat berfungsi profilaksi dan terapeutik. Gamaglobulin yang diberikan secara intravena dengan dosis 2 g/kgBB memberikan hasil positif yaitu mengurangi secara bermakna jumlah virus yang bertahan hidup dalam sekresi nasal, memperbaiki oksigenasi arteriil dan tidak ditemukan efek samping pengobatan. Pemberiannya kepada bayi dengan faktor risiko tinggi terbukti dapat mengurangi terjadinya penyakit³⁶.

II.9. PROGNOSIS DAN PENYULIT

Otitis media sering ditemukan menyertai infeksi RSV⁴². Penyulit gagal nafas hingga memerlukan bantuan ventilator sering terjadi pada bayi atau anak dengan kelainan jantung bawaan, defisiensi imun baik yang kongenital maupun iatrogenik, bayi sangat kecil dan muda, bayi belum genap bulan^{43,44}. Antonov dkk (1997) melaporkan terjadinya sepsis sebagai penyulit bronkiolitis karena RSV⁴⁴.

Prognosis penyakit ISPA bawah karena RSV sangat dipengaruhi oleh usia, adanya kelainan kongenital (kelainan jantung bawaan, sindroma Down, defisiensi imun), status imunitas, pengaruh lingkungan. Faktor lingkungan yang berpengaruh meningkatkan morbiditas adalah sosioekonomi yang rendah, perokok pasif,

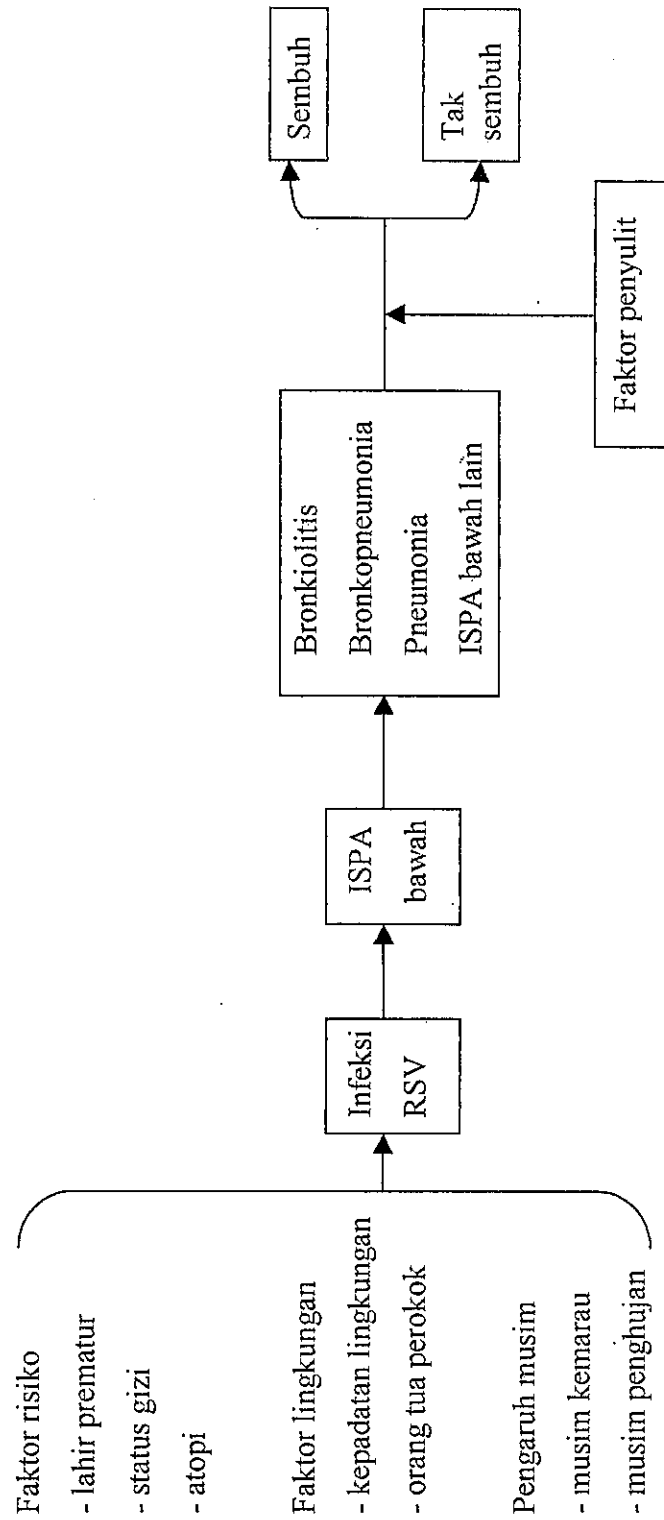
pemukiman yang padat dan kumuh, tidak mendapat ASI, anak dititipkan di taman pengasuhan anak^{46,47,48}.

II.10. PENCEGAHAN

Secara umum pencegahan dilakukan dengan memperbaiki lingkungan, gizi ibu selama masa kehamilan dan memberikan air susu ibu secara eksklusif untuk menghindari sejauh mungkin timbulnya faktor risiko. Di dalam ASI khususnya kolustrum terdapat IgA spesifik serta IgG dan IgM yang dapat melindungi bayi dari infeksi RSV. Beberapa penelitian menyebutkan peran imunoglobulin RSV intravena sebagai profilaksis pada bayi atau anak dengan risiko tinggi. Pemberian imunoglobulin RSV intravena dosis tinggi (750 mg/kgBB) terbukti dapat mengurangi insidens dan beratnya sakit^{49,50,51,52}. Sampai saat ini belum ditemukan vaksin yang dapat memberikan perlindungan secara efektif dan aman terhadap infeksi RSV. Beberapa vaksin yang pernah diuji cobakan, di antaranya vaksin yang berisi RSV yang dilemahkan dalam formalin, vaksin yang berisi mutan RSV (*cp*-RSV dan *ts-1*), vaksin rekombinan glikoprotein virus-RSV F dan G, tidak dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi RSV dan tidak aman diberikan pada bayi⁸.

BAB III

KERANGKA TEORI



BAB IV

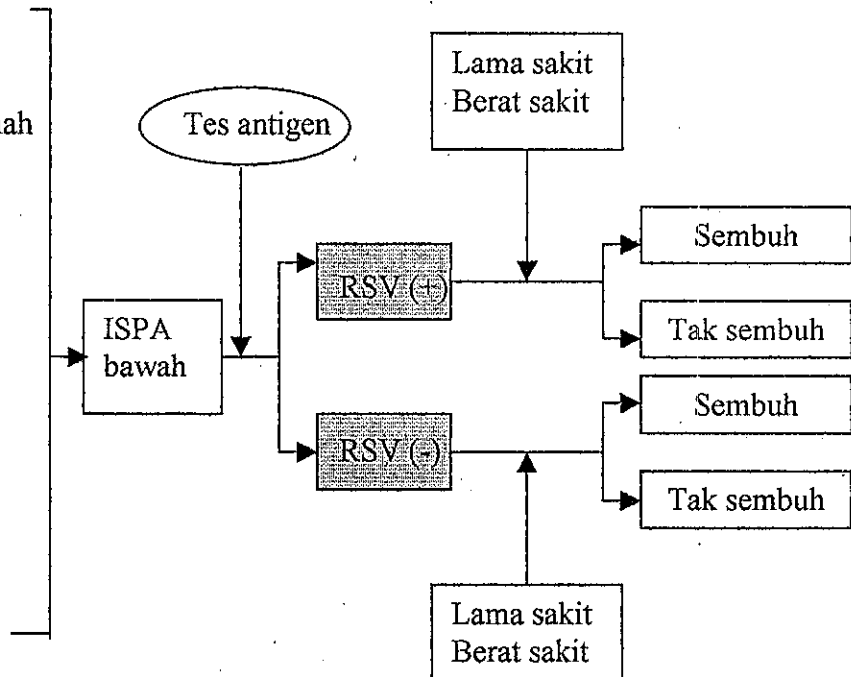
KERANGKA KONSEP

Faktor risiko

- usia
- jenis kelamin
- kepadatan penghuni rumah
- perokok di rumah
- atopi
- musim

Variabel perancu :

- minum antibiotika
- status gizi



BAB V

HIPOTESIS

Hipotesis mayor :

Sebagian besar ISPA bawah anak yang dirawat di RS Dr.Kariadi disebabkan oleh infeksi RSV.

Hipotesis minor :

1. Infeksi RSV dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, kepadatan penghuni rumah, adanya perokok di rumah, riwayat atopi dalam keluarga dan musim .
2. Infeksi RSV mempengaruhi lama dan berat ISPA bawah.

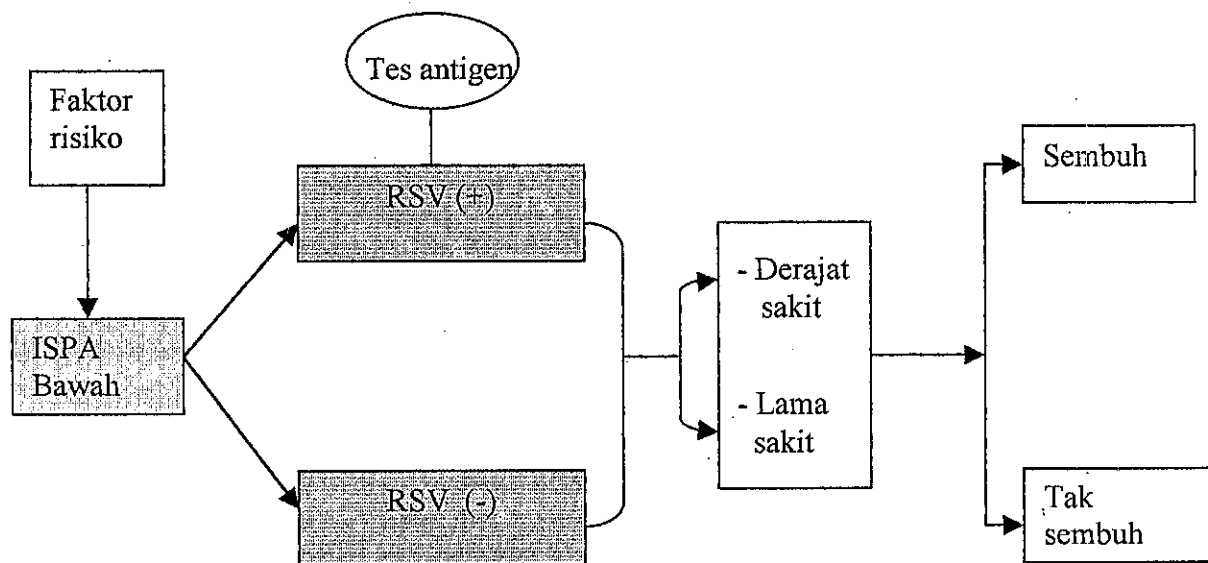
BAB VI

METODOLOGI PENELITIAN

VI.1. JENIS PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional dan jenis penelitian yang dipakai adalah penelitian belah lintang.

VI.2. RANCANGAN PENELITIAN



Keterangan :

Pengukuran variabel bebas dan tergantung dilakukan pada waktu yang sama.

VI.3. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di bangsal Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr.Kariadi Semarang selama 18 bulan mulai Januari 1999 – Juni 2000.

VI.4. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

A. Populasi

Populasi penelitian ini adalah penderita ISPA bawah yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak (IKA) RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi.

B. Sampel

Kasus ISPA bawah di Bagian IKA RSUP dr. Kariadi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi :

- a. Bayi dan anak usia 2 bulan sampai 5 tahun yang dirawat di bangsal Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP / SMF Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang.
- b. Menderita ISPA bawah (pneumonia, bronkiolitis, bronkitis atau ISPA bawah lainnya).
- c. Orang tua penderita mengizinkan anaknya ikut dalam penelitian.

Kriteria eksklusi :

- a. Penderita mengalami sesak napas hebat hingga akhir perawatannya sehingga tidak memungkinkan untuk pengambilan spesimen.
- b. Penderita dengan kelainan bawaan yang berat

Besar sampel ditentukan berdasarkan prevalensi infeksi RSV yaitu 50% pada penderita pneumonia dan 50-90% pada penderita bronkiolitis.

Jika diambil prevalensi 50%, kemaknaan 0,05 dan kekuatan 80%, maka jumlah sampel yang diperlukan adalah ⁵³:

$$n = \frac{Z^2 \alpha^2 P \times Q}{d^2}$$

Keterangan :

n = besar sampel

Z = Nilai batas penerimaan 95% atau 5% (p=0,05) maka Z = 1,96

P = ditetapkan berdasarkan proporsi dari kepustakaan 50%

Q = 1 - P

D = ketelitian dengan power 80% maka d = 0,1

$$\begin{aligned} \text{Maka : } n &= \frac{Z^2 \alpha^2 P \times Q}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,2^2} \\ &= 24,01 \end{aligned}$$

Bila ditambah 10% maka besar sampel = 27 orang

VI.5. VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL

- A. Kasus ISPA bawah adalah penderita infeksi saluran napas bawah akut yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang hematologis dan foto x dada.

- B. Kasus ISPA bawah yang diduga terinfeksi RSV adalah penderita ISPA bawah yang disebut pada nomor 1 yang pada pemeriksaan dengan menggunakan *test pack immediate care diagnostic* menunjukkan hasil positif.
- C. Batasan usia 2 bulan – 5 tahun yang dimaksud adalah anak yang memasuki usia 2 bulan sampai dengan anak yang telah berusia 5 tahun kurang 1 hari.
- D. Lamanya sakit ditunjukkan dengan lamanya periode sakit sebelum anak dibawa ke rumah sakit ditambah lamanya hari perawatan di rumah sakit.
- E. Beratnya sakit adalah derajat berat ringannya sakit yang dinilai berdasarkan skor Wang, dengan pembagian ringan, sedang, berat (Lihat lampiran).
- F. Usia kehamilan adalah lamanya penderita dikandung oleh ibunya, dinyatakan dalam bulan.
- G. Status gizi diukur berdasarkan ukuran antropometri meliputi berat badan menurut umur (BB/U), panjang badan menurut umur (PB/U) dan berat badan menurut panjang badan (BB/PB), dengan menggunakan baku rujukan WHO-NCHS.
- H. Musim dibagi berdasarkan pembagian musim di Indonesia yaitu musim kemarau bulan April – Oktober dan musim penghujan bulan Oktober – April.
- I. Penghuni rumah adalah jumlah orang / anggota keluarga yang tinggal dalam satu rumah. Kepadatan dinilai dengan membagi luas rumah dengan penghuni rumah.

VI.6.CARA PENELITIAN

Kepada semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan sebagai berikut :

1. Anamnesis :

Anamnesis dilakukan secara aloanamnesis dengan ibu/orang tua penderita/wali penderita. Dilengkapi dengan kuesioner mengenai faktor risiko dan lingkungan, riwayat penyakit dahulu, imunisasi, usia kehamilan saat dilahirkan, riwayat gizi, riwayat atopi dalam keluarga.

2. Pemeriksaan fisik :

Pemeriksaan fisik dilakukan secara lengkap. Pengukuran antropometri dilakukan untuk menilai status gizi, meliputi berat badan (BB) (BB saat ini dibandingkan dengan BB sesuai usia = BB/U), tinggi badan (TB) (TB saat ini dibandingkan dengan tinggi badan sesuai usia = TB/U), BB saat ini dibandingkan dengan BB sesuai TB saat ini (BB/TB). Rujukan antropometri yang dipakai adalah NCHS-WHO.

3. Pemeriksaan penunjang :

Dilakukan pemeriksaan darah rutin pada saat masuk. Foto-X dada dibuat pada saat masuk dan saat penderita sembuh (saat akan dipulangkan). Foto X-dada dibaca oleh ahli radiologi.

4. Pemeriksaan RSV :

Pemeriksaan RSV dalam penelitian ini dilakukan dengan cara *Enzyme Immunoassay* dengan menggunakan *Test pack RSV Immediate Care Diagnostic* buatan Abbot. Pengambilan spesimen dengan cara bilas nasofaring (*nasofaringeal wash*), dalam 24 jam pertama perawatan.

Bilas nasofaring dilakukan dengan cara menyemprotkan NaCl fisiologis sebanyak 5 - 10 cc dengan menggunakan alat khusus ke salah satu lubang

hidung. Cairan bilasan akan keluar melalui lubang hidung sisi yang lain, ditampung dalam sebuah pot. Selama pengambilan sampel pasien duduk di pangkuan orang tuanya. Bilasan nasofaringeal tersebut kemudian diperiksa secara *Enzyme Immunoassay* dengan menggunakan *test pack* buatan PT.Abbot. Alat diagnostik ini merupakan bantuan dari WHO. *Test pack* terdiri atas 7 buah reagen, 1 buah lempengan, pipet, tabung plastik terbuka, tabung plastik tertutup dengan filter di bagian bawahnya. Adapun cara pemeriksaannya adalah sebagai berikut :

Tahap 1

Masukkan 0,75 ml sampel dengan pipet ke dalam tabung yang besar, tambah 3 tetes reagen 1 campur sambil menggoyang-goyangkan tabung secara memutar, sehingga larutan akan berwarna biru ungu, tunggu 5 menit.

Tahap 2

Masukkan tabung yang ada tutupnya pada tabung di atas, tekan sampai dasar tabung menempel pada tabung pertama. Cairan akan terhisap ke dalam filter yang berada di dasar tabung. Buka tutup tabung, tambah 3 tetes reagen 2 campur sambil menggoyang.

Tahap 3

Setelah reagen 2 ditetaskan, teteskan reagen 3, campur sambil menggoyang-goyang, tunggu 10 menit.

Tahap A

Buka lempengan dari kantongnya, jangan buka tutup ungu, tuangkan larutan dari tahap ke-3 kedalam lempengan sampai menyerap (\pm 30 detik). Buka tutup ungu,

bagian tengah lempengan tidak boleh tersentuh tangan. Akan terlihat warna biru ungu dengan tanda + warna putih, tambahkan 3 tetes reagen A, tunggu 3 menit.

Tahap B

Tambahkan reagen B sebanyak garis putih pada pipet yang ada di tutup botol.

Tahap C

Tambahkan 3 tetes reagen C segera setelah reagen B terserap ke dalam disc, tunggu 2 menit akan terjadi perubahan warna setelah 2 menit.

Tahap D

Tambahkan reagen D sebanyak garis putih pada pipet yang ada di tutup botol.

Hasil negatif bila terlihat garis berwarna biru ungu horisontal membentuk tanda $-$. Hasil positif bila terlihat garis berwarna biru-ungu horisontal dan vertikal membentuk tanda $+$.

Dari tahap 1 sampai tahap D dibutuhkan waktu selama 20 menit.

Secara skematis dapat dilihat pada lampiran.

5. Manifestasi klinis dinilai dengan menggunakan Skor Wang, dapat dilihat dalam lampiran.

VI.7. ANALISIS DATA

Data disajikan secara deskriptif. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji- χ^2 dan uji mutlak Fisher's. Data numerik dianalisis menggunakan uji - t. Risiko relatif dinyatakan dengan menggunakan rasio odd.

VI.8. ETIKA PENELITIAN

Orang tua responden diberi penjelasan tentang tujuan penelitian dan pemeriksaan yang akan dilakukan. Setelah orang tua mengerti dan memahami, diminta izin/persetujuan bagi anaknya untuk ikut dalam penelitian.

Orang tua penderita tidak dibebani biaya penelitian.

Penelitian sudah mendapatkan izin dari Direktur RSUP dr. Kariadi dengan nomor izin : LB.00.01-701.

BAB VII

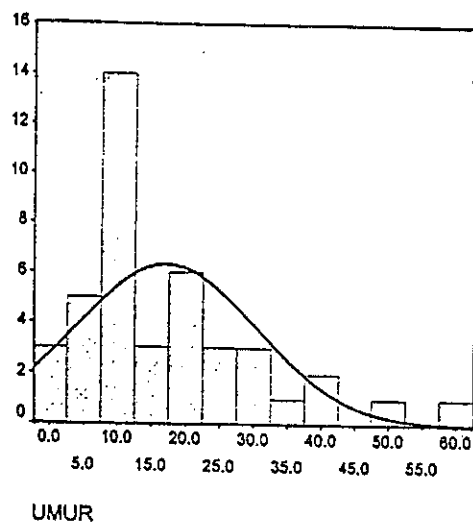
HASIL PENELITIAN

Telah diteliti sebanyak 42 sampel yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1 . SEBARAN BERDASARKAN DIAGNOSIS KLINIS DAN USIA

| Usia | Diagnosis | | | | | | | | Total | |
|--------------|-----------------|------|-----------|------|--------------|------|-------|-----|----------|------|
| | Bronkopneumonia | | Bronkitis | | Bronkiolitis | | Croup | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| < 6 bl | 3 | 42.9 | | | 4 | 57.1 | | | 7 | 16.7 |
| 6 bl – 12 bl | 10 | 66.7 | 1 | 6.7 | 3 | 20.0 | 1 | 6.7 | 15 | 35.7 |
| 12 bl–24 bl | 9 | 75.0 | | | 3 | 25.0 | | | 12 | 28.6 |
| > 24 bl | 6 | 75.0 | 1 | 12.5 | 1 | 12.5 | | | 8 | 19.0 |
| Total | 28 | 66.7 | 2 | 4.8 | 11 | 26.2 | 1 | 6.7 | 42 | 100 |
| Usia (bulan) | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | Pv Anova | |
| | 19.6 | 14.4 | 19.0 | 15.6 | 10.8 | 8.3 | 12.0 | - | 0.309 | |

Sebaran berdasarkan usia pada 42 subyek yang diteliti didapatkan 16.7 % usia < 6 bulan, 35.7 % usai 6 bulan sampai 12 bulan, 28.6 % usia 12 - 24 bl, 19.0 % usia > 24 bulan.



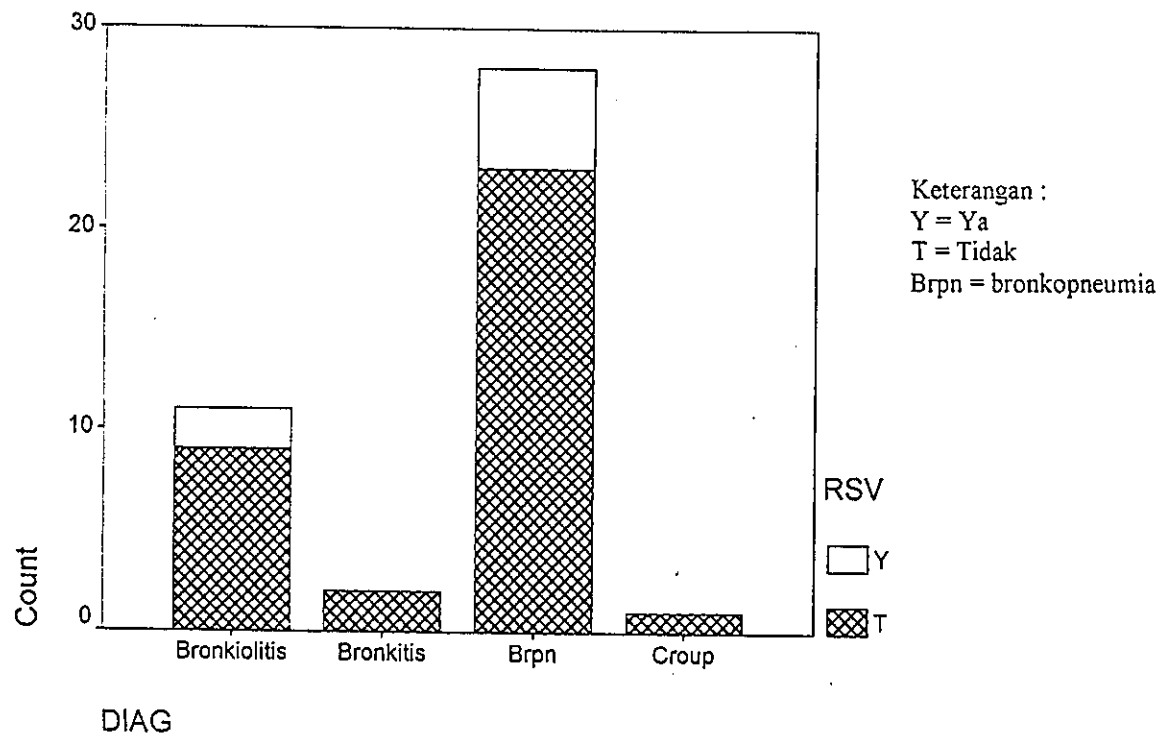
Gambar 1 . Histogram berdasarkan usia

Berdasarkan usia terhadap diagnosis didapatkan bahwa bronkopneumonia dijumpai pada rata-rata usia 19.6 bulan, bronkitis dijumpai pada usia rata – rata 19.0 bulan, bronkiolitis pada rata-rata usia 10.8 bulan dan croup pada usia 12.0 bulan. Dengan menggunakan uji Anova tidak didapat perbedaan usia yang bermakna pada masing – masing diagnosis tersebut ($p = 0.309$).

Tabel 2. SEBARAN BERDASARKAN DIAGNOSIS DAN TEMUAN RSV

| DIAGNOSIS | RSV | | | | Total | |
|-----------------|---------|------|---------|------|-------|------|
| | Positif | | Negatif | | | |
| | N | % | N | % | n | % |
| Bronkopneumonia | 5 | 71.4 | 23 | 65.7 | 28 | 66.7 |
| Bronkitis | | | 2 | 5.7 | 2 | 4.8 |
| Bronkiolitis | 2 | 28.6 | 9 | 25.7 | 11 | 26.2 |
| Croup | | | 1 | 2.9 | 1 | 2.4 |
| Total | 7 | 100 | 35 | 100 | 42 | 100 |

χ^2 kuadrat = 0,6467 $p = 0.885$

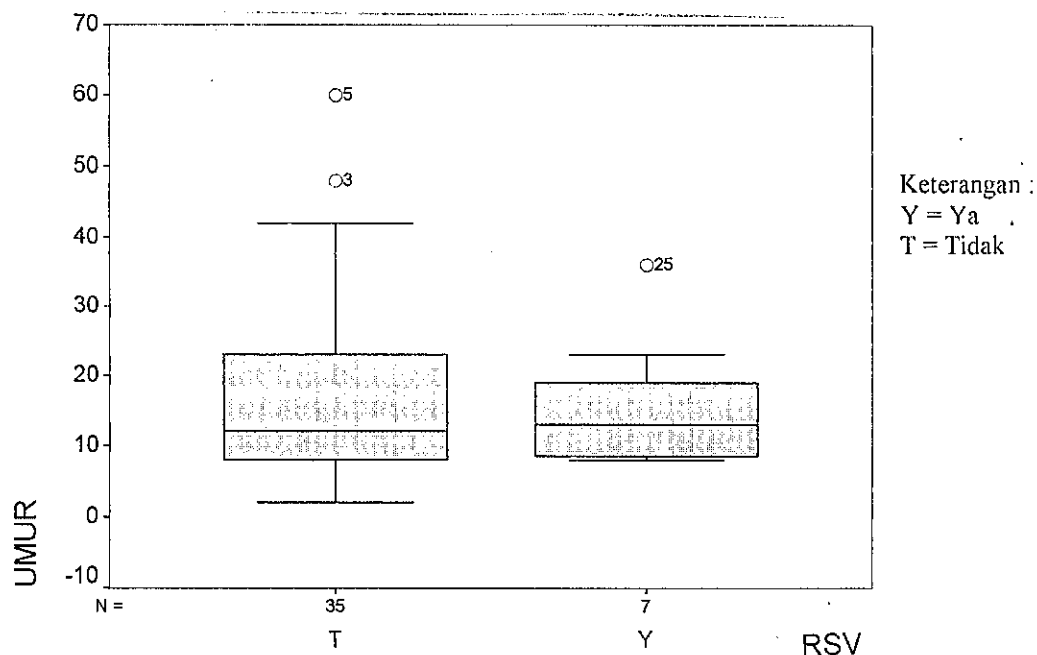


Gambar 2. Sebaran berdasarkan diagnosis dan temuan RSV

Dari pemeriksaan didapatkan bahwa dari 42 pasien ISPA bawah yang dirawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RSUP dr. Kariadi yang memenuhi kriteria inklusi ditemukan 7 orang atau 16.7 % dengan RSV positif. Dari 7 penderita ISPA bawah dengan RSV positif tersebut 5 orang atau 71.4 % adalah penderita bronkopneumonia dan 2 orang (28.6 %) adalah penderita bronkiolitis. Dengan uji χ^2 tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara temuan RSV dengan diagnosis ($p = 0.885$).

Tabel 3. SEBARAN BERDASARKAN USIA DAN TEMUAN RSV

| Usia | RSV | | | | Total | |
|---------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-----------------------|------|
| | Positif | | Negatif | | n | % |
| | n | % | N | % | | |
| < 6 bulan | | | 7 | 20.0 | 7 | 16.7 |
| 6 bl – 12 bl | 3 | 42.9 | 12 | 34.3 | 15 | 35.7 |
| 12 bl – 24 bl | 3 | 42.9 | 9 | 25.7 | 12 | 28.6 |
| > 24 bl | 1 | 14.3 | 7 | 20.0 | 8 | 19.0 |
| Total | 7 | 100 | 35 | 100 | 42 | 100 |
| | <i>Mean</i> | <i>SD</i> | <i>Mean</i> | <i>SD</i> | <i>P value t test</i> | |
| Usia (bulan) | 16.0 | 10.30 | 17.3 | 13.85 | 0.818 | |



Gambar 3. Sebaran temuan RSV berdasarkan usia

Rata-rata usia penderita ISPA yang mengalami RSV positif adalah 16.0 ± 10.30 bulan, sedangkan pada penderita ISPA yang mengalami RSV negatif adalah 17.3 ± 13.85 bulan. Akan tetapi perbedaan usia ini tidak bermakna secara statistik ($p = 0.818$).

Tabel 4. SEBARAN BERDASARKAN JENIS KELAMIN DAN TEMUAN RSV

| | RSV | | | | | |
|---------------|---------|--------|---------|--------|-------|-------|
| | Positif | | Negatif | | Total | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Jenis kelamin | | | | | | |
| 1. Laki-laki | 3 | 10.7 % | 25 | 89.3 % | 28 | 100 % |
| 2. Perempuan | 4 | 28.6 % | 10 | 71.4 % | 14 | 100 % |
| 3. Total | 7 | 16.7 % | 35 | 83.3 % | 42 | 100 % |

Uji mutlak Fisher : $p = 0.197$

OR = 0.30 95 % CI (0.06, 1.59)

Dari tabel 6 dapat dilihat bahwa kemungkinan mendapatkan infeksi RSV lebih banyak pada jenis kelamin perempuan dari pada laki-laki, namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna.

Tabel 5. SEBARAN BERDASARKAN STATUS GIZI DAN TEMUAN RSV

| | RSV | | | | TOTAL | |
|---------------|---------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | Positif | | Negatif | | n | % |
| | n | % | n | % | | |
| Status gizi | | | | | | |
| 1. Lebih | 1 | | | | 1 | 100.0 |
| 2. Baik | 3 | 100.0 | 20 | 87.0 | 23 | 100.0 |
| 3. KEP ringan | 3 | 13.0 | 11 | 78.6 | 14 | 100.0 |
| 4. KEP sedang | | 21.4 | 4 | 100.0 | 4 | 100.0 |
| Total | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100.0 |

Uji mutlak Fisher : p dua sisi = 1.000

OR : 1.000 95 % CI (0.19, 5.15)

Status gizi penderita dinilai secara antropometri berdasarkan NCHS WHO. Apabila status gizi penderita digabungkan menjadi dua kelompok yaitu gizi baik dan kekurangan energi protein (KEP) maka pada kelompok penderita ISPA bawah dengan RSV positif, terdapat 3 atau 20 % menderita KEP. Sedangkan diantara penderita ISPA dengan status gizi baik terdapat 4 atau 16.7 % RSV positif. Dengan uji mutlak Fischer menunjukkan tidak ada hubungan antara status gizi dengan temuan RSV. Risiko menderita ISPA bawah yang disebabkan oleh RSV antara penderita berstatus gizi baik dan KEP sama saja yaitu $OR = 1.00$.

Tabel 6. SEBARAN BERDASARKAN PEMAKAIAN ANTIBIOTIKA SEBELUM RAWAT INAP DAN TEMUAN RSV

| | RSV | | | | Total | |
|-------------------|---------|------|---------|------|-------|-----|
| | Positif | | Negatif | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Pakai antibiotika | | | | | | |
| 1. Ya | 2 | 25.0 | 6 | 75.0 | 8 | 100 |
| 2. Tidak | 5 | 14.7 | 29 | 85.3 | 34 | 100 |
| Total | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100 |

Uji mutlak Fischer dua sisi: $p = 0.601$

$OR = 1.93$ 95 % CI (0.30, 12.43)

Bila dilihat riwayat pemakaian antibiotika sebelum penderita dirawat inap di RSUP dr. Kariadi, 2 (25.0 %) dari 7 penderita yang minum antibiotika sebelum dirawat rumah sakit adalah RSV positif, sementara 5 dari 29 penderita yang tidak minum antibiotika adalah RSV negatif. Berdasarkan uji mutlak Fischer perbedaan ini tidak bermakna. Dengan demikian tidak ada hubungan antara pemberian antibiotika sebelum penderita di rawat di rumah sakit dengan hasil temuan RSV secara bermakna.

Tabel 7. SEBARAN BERDASARKAN BERBAGAI FAKTOR RISIKO DENGAN TEMUAN RSV

| | Mean | Median | SD | Minimum | Maksimum |
|-------------------|------|--------|-------|---------|----------|
| 1 RSV POSITIF | | | | | |
| Usia (bulan) | 16.0 | 13.0 | 10.30 | 8.0 | 36.0 |
| Lama sakit (hari) | 8 | 8 | 1.6 | 6 | 11 |
| Luas rumah (m2) | 34.1 | 35.0 | 5.37 | 27.0 | 40.0 |
| Kepadatan | 7.2 | 6 | 1.63 | 5 | 10.0 |
| 2 RSV NEGATIF | | | | | |
| Usia (bulan) | 17.3 | 12.0 | 13.85 | 2.0 | 60.0 |
| Lama sakit (hari) | 8 | 7 | 2.5 | 4 | 15 |
| Luas rumah (m2) | 37.9 | 35.0 | 5.64 | 32.0 | 60.0 |
| Kepadatan | 10.1 | 10.0 | 2.52 | 6 | 16.7 |

Tabel 8. UJI-t TEMUAN RSV TERHADAP BERBAGAI FAKTOR RISIKO

| | RSV positif (7) | | RSV negatif (35) | | P value t test |
|-------------------|-----------------|-------|------------------|-------|-------------------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Usia (bulan) | 16.0 | 10.30 | 17.3 | 13.85 | 0.818 |
| Lama sakit (hari) | 8 | 1.6 | 8 | 2.5 | 0.977 |
| Luas rumah (m2) | 34.1 | 5.37 | 37.9 | 5.64 | 0.112 |
| Kepadatan | 7.2 | 1.62 | 10.1 | 2.52 | 0.006 |

Rata – rata usia penderita ISPA yang mengalami RSV positif adalah 16.0 ± 10.30 bulan, sedangkan pada penderita ISPA bawah yang mengalami RSV negatif adalah 17.3 ± 13.85 bulan. Akan tetapi perbedaan usia ini tidak bermakna secara statistik ($p = 0.818$)

Rata-rata lama sakit penderita ISPA bawah yang mengalami RSV positif adalah 8 ± 1.6 hari, sedangkan pada penderita ISPA bawah yang mengalami RSV negatif adalah 8 ± 2.5 bulan. Akan tetapi perbedaan usia ini tidak bermakna secara statistik ($p = 0.977$). Sehingga dengan demikian bisa dikatakan bahwa lama sakit tidak berhubungan dengan munculnya hasil RSV yang positif.

Rata-rata luas rumah penderita ISPA bawah yang mengalami RSV positif adalah $37.9 \pm 35.0 \text{ m}^2$, dan pada yang mengalami RSV negatif adalah $37.9 \pm 5.64 \text{ m}^2$. Secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p = 0.112$)

Rata-rata kepadatan penghuni rumah yang ditinggali oleh penderita ISPA bawah yang mengalami RSV positif adalah 7.2 ± 1.62 sedangkan pada penderita dengan RSV negatif adalah 10.1 ± 2.52 . Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p = 0.006$).

Tabel 9. SEBARAN BERDASARKAN DERAJAT SAKIT DAN TEMUAN RSV

| | RSV | | | | TOTAL | |
|---------------|---------|------|---------|-------|-------|-----|
| | Positif | | Negatif | | n | % |
| | n | % | n | % | | |
| Derajat sakit | | | | | | |
| 1. Ringan | | | 5 | 100.0 | 5 | 100 |
| 2. Sedang | 6 | 18.8 | 26 | 81.3 | 32 | 100 |
| 3. Berat | 1 | 20.0 | 4 | 80.0 | 5 | 100 |
| Total | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100 |

Uji mutlak Fischer dua sisi: $p = 0.569$

RR = 0.81 95% CI (0.69, 0.95)

Derajat sakit ISPA bawah dinilai dengan menggunakan skor Wang (tercantum dalam lampiran), dibagi menjadi 3 kategori yaitu derajat ringan, sedang dan berat. Pada Tabel 8 dapat dilihat bahwa tidak ada penderita dari kelompok RSV positif yang datang dengan derajat ringan, sementara dari kelima orang dengan derajat ringan semuanya (100 %) merupakan kelompok RSV negatif. 6 dari 7 (85,7 %) penderita dengan RSV positif menderita sakit derajat sedang dan 1 orang menderita sakit berat. Yang datang dengan derajat ringan semuanya RSV negatif. Derajat sedang 18,8 % RSV positif dan derajat berat 20,0 % RSV positif. Dengan

menggunakan uji mutlak Fischer tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara temuan RSV dengan derajat sakit ($p = 0.569$).

Tabel 10. SEBARAN BERDASARKAN TEMUAN RSV DAN LAMA SAKIT

| | RSV | | | | Total | |
|-------------|---------|------|---------|------|-------|-----|
| | Positif | | Negatif | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Lama sakit | | | | | | |
| 1. 3-7 hari | 3 | 14.3 | 18 | 85.7 | 21 | 100 |
| 2. > 7 hari | 4 | 19.0 | 17 | 81 | 21 | 100 |
| Total | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100 |

Uji mutlak Fischer dua sisi : $p = 0.977$

Bila lama sakit dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu 3-7 hari dan > 7 hari, didapatkan sampel terbagi rata kedalam kedua kelompok tersebut. Pada kelompok lama perawatan 3 —7 hari 14.3 % adalah RSV positif, sedangkan pada kelompok > 7 hari 19.0 % adalah RSV positif. Dengan uji mutlak Fischer tidak terdapat perbedaan yang bermakna.

Tabel 11. SEBARAN BERDASARKAN RSV DAN PEROKOK DI RUMAH

| | RSV | | | | TOTAL | |
|------------------|---------|------|---------|------|-------|-----|
| | Positif | | Negatif | | | |
| | n | % | N | % | n | % |
| Ada yang merokok | | | | | | |
| 1. Ya | 7 | 19.4 | 29 | 80.6 | 36 | 100 |
| 2. Tidak | | | 6 | 100 | 6 | 100 |
| Total | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100 |

Uji mutlak Fischer dua sisi : $p = 0.567$

RR = 0.81 95 % CI (0.69, 0.95)

Pada 7 (19.4%) penderita ISPA bawah dengan RSV positif didapatkan adanya perokok di rumah dan tidak satupun dari yang RSV positif tanpa perokok di rumah. Sementara dari 35 penderita ISPA bawah dengan RSV negatif didapatkan 29

orang (80.6 %) ada perokok di rumah. Pada yang tidak ada perokok di rumah tidak ada yang menderita RSV positif dan 6 (100%) memberikan RSV negatif. Namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik sehingga bisa dikatakan adanya perokok di rumah tidak berhubungan dengan munculnya hasil RSV yang positif. Meskipun secara statistik perbedaan tidak bermakna, namun tampak jelas bahwa semua (7 orang) penderita RSV positif berasal dari kelompok ada perokok di rumah. Dengan kata lain mereka adalah perokok pasif. Sebaliknya pada kelompok tidak ada perokok di rumah tidak satupun ditemukan RSV positif.

Tabel 12. SEBARAN BERDASARKAN RIWAYAT ATOPI DALAM KELUARGA DAN TEMUAN RSV

| | RSV | | | | Total | |
|----------|---------|------|---------|------|-------|-----|
| | Positif | | Negatif | | n | % |
| | n | % | N | % | | |
| Atopi | | | | | | |
| 1. Ya | 6 | 66.7 | 3 | 33.3 | 9 | 100 |
| 2. Tidak | 1 | 3.0 | 32 | 97.0 | 33 | 100 |
| Total | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100 |

Uji mutlak Fischer dua sisi : $p = 0.0001$; OR = 64.0 95 % CI (5.66, 723.58)

66 % penderita dengan riwayat atopi adalah RSV positif. Sedangkan pada kelompok tidak ada riwayat atopi hanya 3 % ditemukan RSV positif. Dengan demikian penderita ISPA dengan riwayat atopi mempunyai risiko menderita RSV positif 64 kali lebih besar dibanding yang tidak mempunyai atopi. Dengan menggunakan uji mutlak Fischer perbedaan ini bermakna secara statistik ($p = 0.0001$).

Tabel 13. SEBARAN BERDASARKAN MUSIM DAN TEMUAN RSV

| Musim | RSV | | | | Total | |
|--------------|---------|------|---------|------|-------|-----|
| | Positif | | Negatif | | n | % |
| | n | % | N | % | | |
| 1. Penghujan | 2 | 13.3 | 13 | 86.7 | 15 | 100 |
| 2. Kemarau | 5 | 18.5 | 22 | 81.5 | 27 | 100 |
| T o t a l | 7 | 16.7 | 35 | 83.3 | 42 | 100 |

Uji mutlak Fischer dua sisi : $p = 1.000$; OR = 0.68 95 % (0.11, 4.00)

Pada musim penghujan didapatkan 2 (13.3 %) penderita ISPA bawah dengan RSV positif dan 13 (86.7 %) penderita dengan RSV negatif. Sedangkan pada musim kemarau dijumpai 5 (18.5 %) penderita ISPA bawah dengan RSV positif dan 22 (81.5 %) RSV negatif. Risiko RSV positif pada pasien ISPA di musim penghujan 0.68 kali dibandingkan musim kemarau. Namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna.

BAB VIII

PEMBAHASAN

Diteliti 42 anak yang dirawat inap di Bagian Ilmu Kesehatan Anak / SMF Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang karena infeksi saluran pernapasan bawah akut (ISPA bawah). Penelitian ini dilakukan pada bayi dan anak usia dua bulan sampai lima tahun. Penentuan batasan umur dilakukan berdasarkan epidemiologi bahwa infeksi RSV banyak terjadi pada usia di bawah lima tahun dengan kejadian terbanyak ditemukan pada usia 2 – 6 bulan^{9,13}.

Berdasarkan sebaran usia tanpa memperhatikan diagnosis, penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah terbanyak atau puncak terjadinya ISPA bawah adalah usia 6 – 12 bulan atau akhir masa bayi dan kemudian melandai pada usia > 24 bulan (Gambar 1). Temuan ini sesuai dengan pola hasil penelitian Dharmage, Rajapaksa dan Fernando¹⁷.

Berdasarkan sebaran usia menurut diagnosis klinis (Tabel 1) didapatkan bahwa subyek yang menderita bronkopneumonia rata-rata adalah usia 19.6 bulan, bronkitis rata-rata usia 10.0 bulan, bronkiolitis rata-rata usia 10.8 bulan dan *croup* usai 12 bulan. Secara statistik perbedaan usia ini tidak bermakna, jadi perbedaan usia tidak mempengaruhi terjadinya infeksi RSV.

Diagnosis terbanyak yang ditemukan adalah bronkopneumonia 66.7 %, disusul oleh bronkiolitis 26.2 %, bronkitis 4.8 % dan *croup* 2.4 % (Tabel 1). Hasil temuan adanya infeksi RSV atau RSV positif didapatkan pada tujuh dari 42 subyek

atau 16.7 %. Penelitian oleh Johan dkk (1996) di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRI-RSMH Palembang mendapatkan hanya 7.7 % RSV positif pada penderita ISPA bawah yang dirawat inap di rumah sakit tersebut⁵⁴. Temuan RSV positif tersebut sangat jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan berbagai penelitian di negara berkembang, dimana infeksi oleh RSV merupakan penyebab utama ISPA bawah pada anak. Dengan demikian pada penelitian ini infeksi RSV tidak terbukti merupakan penyebab utama ISPA bawah pada anak usia dua bulan sampai lima tahun yang dirawat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa usia merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi RSV. Kemungkinan bisa didapatkan hasil yang berbeda dari penelitian ini bila dilakukan penelitian terhadap bayi kurang dari satu bulan atau neonatus. Seperti yang ditemukan dalam berbagai penelitian didapatkan angka kesakitan yang cukup tinggi pada neonatus dengan berbagai manifestasi penyakit dan dengan semakin mudanya usia akan terjadi gejala klinis yang lebih berat.

Pada Tabel 2 terlihat, lima dari yang RSV positif tersebut, 71.4 % adalah penderita bronkopneumonia dan 28.6 % orang penderita bronkiolitis. Tidak ditemukan RSV positif pada kasus bronkitis dan croup. Perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Manifestasi klinis infeksi RSV sangat bervariasi, mulai dari yang ringan menyerupai *common cold* hingga yang berat dan mengakibatkan gagal napas. Manifestasi infeksi pada saluran pernapasan bawah dapat berupa bronkopneumonia, bronkiolitis, bronkitis maupun *croup*. Terjadinya berbagai penyakit tersebut sangat berkaitan dengan respons imun dan jumlah virus yang menyerang, hidup dan bertahan dalam saluran pernapasan. Otopsi paru pada penderita dengan penyakit yang fatal

menunjukkan bahwa ditemukan jumlah virus yang berlebihan pada paru penderita bronkopneumonia dan hanya sedikit ditemukan pada penderita bronkiolitis. Diduga terjadinya bronkiolitis tidak disebabkan oleh banyaknya virus yang menyerang namun lebih pada respons imun yang ditimbulkannya⁹. Untuk mengetahui adanya virus dalam saluran pernapasan tersebut diperlukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan biakan virus. Kelemahannya biakan virus ini belum bisa dilakukan di Indonesia dan sifat virus yang sangat labil akan mudah mati akibat paparan suhu, cahaya dan keasaman.

Melihat sebaran berdasarkan jenis kelamin (Tabel 4) didapatkan kemungkinan mendapatkan infeksi RSV lebih banyak pada jenis kelamin perempuan dari pada laki-laki, dimana peluang untuk terinfeksi RSV pada anak laki-laki 0.3 kali dibandingkan pada anak perempuan. Namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Berbagai penelitian lain justru menunjukkan bahwa infeksi RSV lebih sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan, namun penyebabnya belum dapat dijelaskan.

Perbedaan status gizi pada penelitian ini tidak bermakna secara statistik. Demikian pula pemberian antibiotika sebelum rawat inap tidak memberikan perbedaan yang bermakna secara statistik pada kelompok yang mendapatkan antibiotika sebelum pemeriksaan ataupun yang tidak mendapatkan antibiotika. Dengan demikian dapat dikatakan baik status gizi maupun pemberian antibiotika sebelum pemeriksaan tidak mempengaruhi temuan RSV. Weber dkk (1998) pada telaah pustakanya menyebutkan bahwa di Gambia infeksi RSV ditemukan lebih banyak pada gizi baik yaitu 13 % dan hanya 6 % pada malnutrisi⁸. Penelitian di

Nigeria juga menemukan perbedaan yang mencolok yaitu 55 % penderita yang terinfeksi adalah gizi baik sementara hanya 16 % terjadi pada malnutrisi¹⁰. Tidak dijelaskan bagaimana mekanismenya. Kemungkinan berkaitan dengan respons imun yang berbeda. Respons imun seluler pada gizi baik lebih baik dibandingkan dengan keadaan malnutrisi. Namun tidak ada perbedaan pada respons imun humoral^{55,56}. Penyembuhan ISPA akibat RSV lebih baik pada penderita dengan respon imun yang optimal. Perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam tentang peran status gizi terhadap terjadinya infeksi RSV, terutama kaitannya dengan respons imun tubuh.

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat sakit yang dibagi menurut skor Wang dengan temuan RSV (Tabel 8). Sehingga dugaan bahwa infeksi RSV mempengaruhi derajat berat penyakit pada penelitian ini tidak terbukti. Hal ini berbeda dengan berbagai penelitian yang menemukan bahwa infeksi RSV merupakan penyebab terbanyak pada ISPA bawah yang berat. Hal ini mungkin disebabkan oleh pemilihan populasi yang diteliti. Sampel pada penelitian ini adalah penderita ISPA bawah yang dirawat di bangsal sehingga tidak didapatkan atau hanya sedikit sekali bayi atau anak dengan sakit berat misalnya yang disertai gagal nafas atau penyulit lainnya. Penderita dengan kegagalan pernafasan pada umumnya akan dirawat di Instalasi Rawat Intensif dan memerlukan bantuan ventilator. Pengambilan sampel secara kubah nasofaring seperti yang dilakukan dalam penelitian ini sangat riskan dilakukan pada penderita yang sedang mengalami sesak nafas hebat atau gagal napas dan memerlukan intubasi endotrakeal serta bantuan pernapasan dengan ventilator. Hal ini merupakan salah satu kelemahan dalam penelitian ini.

Pada Tabel 10 tampak bahwa ketujuh subyek penelitian yang RSV positif, atau dengan kata lain semua penderita dengan RSV positif, tinggal bersama dengan perokok dalam satu rumah. Mereka merupakan perokok pasif. Sementara enam subyek yang tidak tinggal satu rumah dengan perokok semuanya memberikan hasil RSV negatif. Namun demikian dengan menggunakan uji mutlak Fisher's tidak didapatkan perbedaan yang bermakna, dengan risiko relatif mendekati 1 (0.81). Dharmage dkk (1996) menemukan bahwa adanya ayah yang perokok tidak memberikan hubungan yang bermakna secara statistik, namun adanya perokok disamping ayah dalam satu rumah - yang terbanyak ditemukan adalah kakek - meningkatkan secara bermakna risiko terinfeksi RSV¹⁷. Meskipun tidak bermakna secara statistik, tampak bahwa adanya perokok dalam satu rumah merupakan faktor penting dalam terjadinya ISPA bawah, khususnya infeksi RSV sehingga harus diperhatikan dalam upaya pencegahan.

Sebaran berdasarkan musim (Tabel 13) didapatkan bahwa risiko RSV positif pada pasien ISPA di musim penghujan 0.68 kali atau lebih sedikit dibanding musim kemarau. Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Pada berbagai penelitian di negara empat musim puncak terjadinya infeksi RSV terbanyak adalah pada musim dingin; sementara di negara tropis adalah pada musim penghujan.

Pada penelitian ini ditemukan hubungan yang bermakna antara temuan RSV dan kepadatan penghuni rumah ($p = 0.006$) dan adanya riwayat atopi dalam keluarga ($p = 0.0001$) (Tabel 7). Dharmage dkk dalam penelitiannya di Srilangka menemukan bahwa bila terdapat lebih dari dua orang yang tinggal dalam satu kamar dan berbagi tempat tidur anak lebih dari dua orang akan secara bermakna

meningkatkan risiko mendapatkan infeksi RSV. Hal tersebut erat kaitannya dengan budaya masyarakat setempat yang masih mempertahankan kebiasaan lebih dari satu keluarga inti yang tinggal dalam satu rumah¹⁷. Budaya seperti tersebut juga masih banyak dianut oleh masyarakat di Indonesia terutama yang tinggal di daerah pedesaan.

Terjadinya infeksi RSV berhubungan erat dengan faktor imunologik. Pada penelitian ini riwayat atopi dalam keluarga secara bermakna berhubungan dengan temuan RSV. Yang dimaksudkan dengan atopi adalah adanya hipersensitivitas terhadap alergen yang diperantarai oleh antibodi IgE, diturunkan secara genetik⁵⁷. Termasuk didalamnya adalah asma, dermatitis atopik, rinitis alergi dan urtikaria. Yang berperan terhadap terjadinya atopi adalah Ig-E. Gardner dkk (1970) adalah yang pertama kali menduga bahwa reaksi yang di perantarai oleh Ig-E (reaksi hipersensitivitas tipe I) bertanggung jawab terhadap terjadinya pneumonia dan bronkiolitis akibat infeksi RSV⁹. Hanya sedikit antigen RSV yang ditemukan pada paru penderita yang meninggal karena bronkiolitis bila dibandingkan dengan pneumonia RSV. Dari sini mereka menduga bahwa pada bronkiolitis, patologi utama terjadi akibat respons alergi pada penderita yang pernah terinfeksi RSV sebelumnya dan bukan akibat replikasi virus. Kusuma dkk (1996) dalam penelitiannya terhadap 492 penderita bronkiolitis akut yang dirawat di RSUD dr. Syaiful Anwar-FK UNIBRAW SMF Ilmu Kesehatan Anak Malang menemukan bahwa 55.5 % penderita bronkiolitis akut yang dirawat memiliki riwayat atopi dalam keluarganya⁵⁸. Perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam dengan melakukan pemeriksaan Ig-E untuk mencari lebih jauh kaitan faktor atopi ini.

Hasil penelitian mengenai faktor risiko didapatkan dari kuesioner, sehingga kemungkinan adanya *recall bias* cukup tinggi. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah modifikasi dari kuesioner standar WHO, namun belum diuji validitas dan reliabilitasnya.

BAB IX

KESIMPULAN DAN SARAN

I. KESIMPULAN

1. RSV merupakan 16.7 % penyebab ISPA bawah di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/ RSUP dr. Kariadi.
2. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara temuan RSV dengan lama dan beratnya penyakit.
3. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara temuan RSV dengan usia, jenis kelamin, status gizi, adanya perokok di rumah dan musim.
4. Meskipun hubungan antara temuan RSV dan adanya perokok dirumah tidak bermakna, namun tampak bahwa semua penderita RSV positif merupakan perokok pasif. Sementara pada kelompok “tidak ada perokok di rumah” tidak satupun ditemukan RSV positif. Dengan demikian adanya perokok tetap merupakan faktor penting yang harus diperhatikan dalam upaya pencegahan.
5. Ditemukan hubungan yang bermakna antara kepadatan penghuni rumah dan riwayat atopi dalam keluarga terhadap temuan RSV.
6. Pada penelitian ini tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara musim dan temuan RSV. Namun hasil ini tidak mencerminkan keadaan dalam komunitas karena penelitian terbatas dilakukan pada penderita rawat inap di Bagian IKA RSDK, sehingga merupakan pracondong (*bias*) dari penelitian ini.

II. SARAN

1. Pencegahan sangat penting, yaitu mengurangi kepadatan penghuni dalam satu rumah sebagai salah satu faktor yang berhubungan bermakna dengan infeksi RSV. Hal ini dapat dilakukan dengan melakukan keluarga berencana, mengusahakan agar hanya 1 keluarga inti tinggal dalam satu atap dan memperbaiki ventilasi. Untuk dapat merealisasikannya diperlukan pemahaman akan kesehatan dan kemampuan ekonomi yang memadai. Secara tidak langsung peningkatan pemahaman kesehatan dan sosial ekonomi dapat diupayakan sebagai usaha pencegahan.
2. Riwayat atopi secara bermakna ditemukan berhubungan dengan temuan RSV. Telah diketahui bahwa atopi ini diturunkan dalam keluarga dan dapat dicetuskan oleh lingkungan. Untuk itu perlu diperhatikan upaya pencegahan dengan memperbaiki lingkungan untuk menghindari paparan infeksi.
3. Paparan asap rokok harus tetap dihindari sebagai salah satu upaya pencegahan.
4. Perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam pada penderita dengan derajat sakit berat termasuk yang memerlukan bantuan pernapasan dan penelitian yang lebih luas di komunitas untuk mengetahui infeksi RSV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Said M. Pneumonia dan bronkiolitis pada anak sebagai manifestasi infeksi saluran pernapasan akut berat. Dalam : Rahajoe N, Boediman I, Said M, Wirjodiardjo M, Suprayitno B. Perkembangan dan masalah pulmonologi anak saat ini. Jakarta.FKUI. 1994 : 143-60.
2. Depkes RI. Survey kesehatan rumah tangga 1992. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan rumah tangga, Pusat penelitian ekologi kesehatan. Jakarta. 1992.
3. Makalah acuan program P2 ISPA. Subdirektorat ISPA direktorat jenderal PPM dan PLP. Departemen Kesehatan RI. Jakarta. 1995.
4. Depkes RI. Survey kesehatan rumah tangga 1995. Badan penelitian ekologi kesehatan. Jakarta. 1997.
5. Orenstein DM. Bronchiolitis. Dalam : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. Edisi 16. Philadelphia. WB Sauners Co. 2000. 1285-7.
6. Law JB, Carvalho V. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized Canadian children; regional differences in patient population and management practices. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 : 659-63.
7. Udumann SA, Ljas MK, Kochijil J, Mathew T, Hossam MK. Respiratory syncytial virus infection among hospitalized young children with acute lower respiratory illness in Al Ain, UAE. *J Commun Dis* 1996; 28: 245-52.
8. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Tropical medicine and international health*. 1998, 3 : 268-80.
9. Collins PL, Mchitosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. Dalam : Fields BN, Knipe BN, Howl PM, ed. *Fields Virology* 3th ed. Philadelphia. Raven publishers. 1995 : 1313-51.
10. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection : pathogenesis, treatment and prevention. *Current opinion in infection disease* 1997; 10 : 213-20.
11. Kartasasmita CB. Morbidity and risk factors for acute respiratory infections (ARI) in underfive children in Cikutra, an urban area in the municipality of Bandung Indonesia. Thesis submitted in partial fulfillment of the requirments for the degree of doctor od "Doctor in Medical Sciences". Catholic University of Leuven faculty of Medicine. 1993.

12. Singleton RJ, Peteren KM; Berner JI, Schulte E. Hospitalizations for respiratory syncytial virus infection in Alaska native children. *Pediatr infect dis J* 1995; 14 : 26-30.
13. Weber MW, Dackour MR, Usen S, Scheneider G, Adegbola RA, et al. The clinical spectrum of respiratory syncytial virus disease in the Gambia. *Pediatr infect dis J* 1998; 17 : 224-30.
14. Dagan R, Landau D, Haikin H, Tal A. Hospitalization of Jewish and Bedouin infants in Southern Israel for bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:381-6.
15. Hortal M, Benitz A, Contera M, Etorena P, Montano A, Meny M. A community-based study of acute respiratory tract infections in children in Uruguay. Review of infectious disease. 1990.12. Supl 8 : S966-72
16. Videla C, Carballal G, Misirlian A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clinical and diagnostic virology*. 1998;19 :17-23.
17. Dharmage SC, Rajapaksa LC, Fernando DN. Risk factors of acute lower respiratory tract infections in children under five years of age. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996;27 : 107-10.
18. Jones JB, Wesley a, Ende VD. Nosocomial colonisation and infection in paediatric respiratory intensive care unit. *S Afr Med J* 1992;82:309-13.
19. Langley JM, LeBlanc JC, Wang EEL, Law BJ, MacDonald NE, Mitchell I, Stephens D, dkk. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian Pediatric Hospitals : a pediatric investigators collaborative network on infections in Canada study. *Pediatrics* 1997;100:943-6.
20. Dargaville PA, South M, McDougall P. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1996;75 :133-6.
21. Peters RM, Alliet G, Kortleven J, Magerman K, Ummens JL. Peripheral blood T and B lymphocyte subpopulations in infants with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:97-102.
22. Bratawidjaja KG. *Imunologi dasar*. Edisi III. Jakarta : Penerbit FKUI. 1996.
23. Forster J, Schumacher RF. The clinical picture presented by premature neonates infected with the respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr* 1995;154:901-5.

24. King JC, Burke AR, Cleens JD, Nair P, Farley JJ, Vink P, Batlas SR, Rao Malla, Johnson JP. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12 : 733-9.
25. Kneyber MCJ, Brandenburg AH, Rothbart PH, Groot R, Ott, Steensel M. Relationship between clinical severity of respiratory syncytial virus infection and subtype. *Arch Dis Child* 1996;75:137-40.
26. Brandenburg AH, Jeannot PY, Moll AS, Ott A, Philip R, Wunderli W, Suter S, dkk. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child* 1997;77:410-4.
27. Ong SB, Lam KL, Lam SK. Viral agents of acute respiratory infections in young children in Kuala Lumpur. *Bulletin of WHO* 1982 ; 60:137-40.
28. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150 : 512-7.
29. Roosevelt G, Sheehan K, Phetan JG, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis : a randomised controlled trial. *Lancet* 1996;348:292-5.
30. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149 : 686-92.
31. Youssef-Ahmed MZ, Silver P, Nimkoff L, Sagy. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchospasm. *Intensive Care Med* 1996;22:972-6.
32. Boeck KD, Nathalie VA, Lierde SV, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis : a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 1997;131:919-21.
33. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields m, Kovesi T, Kerem Bentur L, Levison H, Jaffe D. Efficacy of adding nebulized Ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992 ; 90:920-3.
34. Kim KK, Frankel LR. The need for inotropic support in subgroup of infants with severe life-threatening respiratory syncytial virus infection. *Journal of Investigation Medicine* 1997;45:8.
35. Rimensberger P, Burek-Kozłowska A, Morerll A, Germann D, Eigenmann, dkk. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996 ; 15 :209-16.

36. Randolph AG, Wang EL, Ribavirin for respiratory syncytial Virus lower respiratory tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:942-7.
37. Prober CG, Wang EE. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus : still no answer. *Pediatrics* 1997;99 : 472-4.
38. Vos GD, Rijtema MN, Blanco CE. Treatment of respiratory due to respiratory syncytial virus pneumonia with natural surfactant. *Pediatr Pulmonol* 1996 ; 22 :412-5.
39. Long CE, Voter KZ, Barker WH, Hall CB. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1023-8.
40. Edell D, Bruce E, Hale K, Edell D, Khoshoo V. Reduced long-term respiratory morbidity after treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis with ribavirin in previously healthy infants : A preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:154-8.
41. Suryawan WB. Efek pemberian vitamin A terhadap morbiditas infeksi saluran pernapasan akut pada anak umur 10 – 12 bulan: Tesis. 1997.
42. Suryawan WB, Susanto JC. Sari pustaka : Peranan vitamin A dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit infeksi. 1997.
43. Pass RF. Respiratory virus infection and otitis media. *Pediatrics* 1998. 400-1.
44. Kneyber MCJ, Brandenburg, Groot R, Joosten KFM, Rothbarth PH, Moll OHA. Risk factors for respiratory syncytial virus associated apnoea. *Eur J Pediatr* 1998; 157 : 331-5.
45. Hammer J, Numa A, Newth CJL. Acute respiratory distress syndrome caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23 : 176-83.
46. Antonov JA, Hansen K, Mckinstry, Byington. Sepsis evaluations in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 : 231-6.
47. Dezateux C, Fletcher ME, Dundas I, Stocks J. Infant respiratory after RSC-proven bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1349-55.
48. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks gestation. *Pediatrics* 1991;88:527-32.
49. Korppi M, Reijonen T, Poysa L, Juntunen-Backman K. A 2-to 3-year outcome after bronchiolitis. *AJDC* 1993;147:628-31.

50. Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, Arrobio J, Meiner C, dkk. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993;329:1524-30.
51. O'shea TM, Sevick MA, Givner LB. Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;17:587-93.
52. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, Fulton DR, Rodriguez WJ, Groothuis JR. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants : consensus opinion on the roole of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hiperimmunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1059-68.
53. Pramono D. Penerjemah. Kusnanto H. Penyunting. Besar sampel dalam penelitian kesehatan. Yogyakarta. Gajahmada University press. 1997.
54. Johan, Rita M. Yangtijk K, Arifin F. Infeksi respiratory syncytial virus (RSV) pada anak dengan ISPA di RSUP Moh. Husin Palembang. Abstrak Konika XI. Jakarta : IDAI Jakarta. 1999 : 637.
55. Gerald TK. Malnutrition, infection and immune function. Dalam : Sushkind RM, Sushkind LL. Penyunting. The malnourished child. New York. Raven Press. 1990 : 37-60.
56. Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiology, the immune system in health and disease. Edisi 4. USA. Garland, Churchill Livingstone, Robert Stevenson House. 1999 : 363-416.
57. Terr AI. Mechanism of inflamation. Dalam : Stites DP, Terr AI. Basic human immunology. Edisi I. 1995.131-40.
58. Kusuma C, Muid M, Budi N, Sumakto, Lintang S. Hubungan antatra atopi pada keluarga dengan bronkiolitis akut. Abstrak Konika XI. Jakarta : IDAI Jakarta. 1999 : 647.